

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N° 274

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 31 mars 1898, à 1 heure

PAR

Édouard RICHARD

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à Chaumont (Haute-Marne), le 17 Mars 1872

DES

PIGMENTATIONS CUTANÉES

D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Président : M. HUTINEL, professeur.

Suffragants : { MM. GRANCHER, professeur.
CHARRIN et MARFAN, agrégés.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 31 mars 1898, à 1 heure

PAR

Édouard RICHARD

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

Né à Chaumont (Haute-Marne), le 17 Mars 1872

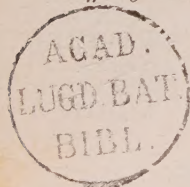
DES

PIGMENTATIONS CUTANÉES

D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE

Président : M. HUTINEL, professeur.

Suffragants : } MM. GRANCHER, professeur.
CHARRIN et MARFAN, agrégés.



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHEL.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et Pharmacologie.	TERRIER
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.	LABOULBENE.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies nerveuses.	JOFFROY.
	RAYMOND.
	BERGER.
Clinique chirurgicale	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLIAUX.
Clinique ophtalmologique.	PANAS.
Clinique des voies urinaires.	GUYON.
Clinique d'accouchements.	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER	THIERY.
ANDRE.	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT.
BAR.	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	travaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTIERER.	WEISS.
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD.	WIDAL.
DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798. l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR BRULFERT

A MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR HUTINEL

Professeur de pathologie médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Médecin de l'Hospice des Enfants Assistés.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

INTRODUCTION

Ce n'est pas un paradoxe de dire que nous créons avec nos médicaments, autant de maladies que les microbes avec leurs toxines.

TALAMON.

Dans le courant de l'année 1897, nous avons eu l'occasion de voir et d'interroger à différentes reprises une malade qui, à la suite d'éruptions causées par l'antipyrine, eut une pigmentation anormale de la peau, remarquable par son intensité, son étendue et sa tendance à persister indéfiniment. Frappé de l'importance de cette complication qui préoccupait la malade, beaucoup plus que ne l'avaient fait les éruptions, du nombre des diagnostics rétrospectifs qui pouvaient être portés, nous avons eu l'idée de rechercher dans les différentes relations d'intoxications médicamenteuses, ce qui avait trait à cet ordre de phénomènes et d'en faire, le sujet de ce travail où nous avons essayé d'exposer une étude d'ensemble de la question.

Malgré le grand nombre de médicaments susceptibles de provoquer des dermatoses aiguës à la suite de leur ingestion, seuls, l'arsenic, l'antipyrine et le bromure de potassium ont donné lieu jusqu'à ce jour à des troubles de la pigmentation.

Nous étudierons ces troubles séparément pour chaque médicaments et réserverons le diagnostic que nous traiterons dans un chapitre spécial. Enfin, à propos d'un cas d'argyrie que nous avons observé, nous indiquerons en quelques mots, les principaux caractères de la coloration imprimée à la peau par l'ingestion de sels d'argent bien que cette coloration soit due à des réactions chimiques et non à une exagération de la quantité du pigment cutané.

Ce n'est pas obéir à la coutume mais remplir un devoir de vraie reconnaissance que d'apporter nos remerciements publics aux maîtres qui nous ont instruit chaque jour dans les hôpitaux.

Que M. le professeur Bouchard et M. le docteur Charrin qui ont tant contribué pendant notre année d'externat à l'hôpital de la Charité à nous donner les principes fondamentaux de la pathologie générale reçoivent ici l'expression de nos meilleurs sentiments de gratitude.

Nous avons passé une année d'externat en chirurgie dans le service de M. le Docteur Peyrot, nous avons chaque jour profité de son sens clinique supérieur. M. le Docteur Guinard, nous a appris à ne pas tout sacrifier au plaisir d'opérer, à employer les moyens plus doux lorsqu'on le pouvait sans dommage ; nous n'oublierons pas les leçons et les conseils qu'ils nous ont prodigués.

Nous prions M. le Docteur Talamon de recevoir l'expression de notre reconnaissance pour les précieuses notions cliniques que nous lui devons et le cordial intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

C'est à l'école de MM. Pinard et Bar que nous avons appris l'art des accouchements, nous y avons puisé un

enseignement précis et essentiellement pratique qui nous servira toujours de guide.

Tous nos remerciements à M. le Docteur Darier qui pendant la fin de notre externat nous a fait connaître et aimer la dermatologie ; à M. le Docteur Millée dont nous pouvons chaque jour apprécier la bienveillance à l'hospice des Quinze-Vingts.

M. le Docteur Henri Fournier a été pour nous un guide et un ami pendant tout le cours de nos études ; c'est grâce à ses conseils et à sa grande expérience en dermatologie que nous avons pu mener à bonne fin ce travail, nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer nos sentiments de profonde gratitude.

Nous n'oublions pas non plus quel précieux complément la Clinique infantile apporte à l'étude de la pathologie. Nous prions M. le professeur Hutinel de vouloir bien agréer nos respectueux hommages pour le double honneur qu'il nous a fait en nous permettant d'être son externe à l'hospice des Enfants-Assistés et en acceptant aujourd'hui la présidence de notre thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552227_0049

CHAPITRE PREMIER

L'Arsenic

(a) Historique

Devergie (1), dans son *Traité des maladies de la peau*, publié en 1857, paraît avoir été le premier à faire mention de la mélanose arsenicale. « Ce médicament, dit-il, imprime à la peau une coloration d'un gris de fer qui occupe toute l'étendue de chaque plaque et ne disparaît qu'après plusieurs mois, c'est-à-dire probablement après élimination de l'arsenic absorbé. De fortes doses d'arsenic ne sont pas nécessaires pour obtenir cet effet et il suffit, chez des personnes du monde, d'atteindre, en progressant par une goutte tous les jours, le chiffre de douze à quinze gouttes de solution de Fowler par jour. »

Devergie n'avait observé la coloration qu'à la suite du traitement des plaques de psoriasis, il considérait du reste que l'apparition de cette pigmentation était un signe de très heureux augure pour la guérison du psoriasis. — La conception s'est aujourd'hui beaucoup étendue, Lescas de pigmentation à la suite de traitement du psoriasis sont parmi

(1) *Traité des maladies de la peau*, 1857.

toutes nos observations, les plus discutables. Nous aurons du reste à revenir sur ce sujet.

De son côté Thomas Hunt, cité par Prince Morrow, dit avoir remarqué le premier qu'une conséquence du traitement prolongé par l'arsenic était une pigmentation largement étendue.

« Le tronc du malade, dit-il, puis toutes les parties du corps protégées par le vêtement contre l'accès de la lumière et de l'air se couvrent d'une teinte brun sale, comme si le malade ne s'était pas lavé. À la loupe, on distingue une fine desquamation de l'épiderme, c'est, en fait, une sorte de pityriasis, » Autre conception de la question dans un de ses côtés particuliers : la pigmentation primitive presque généralisée et à teinte uniforme. Lolliot, dans une thèse publiée en 1868, cite également une observation de psoriasis traité par l'arsenic où des taches squameuses furent remplacées par des taches grisâtres.

En 1879, Power relate l'épidémie de Brighton où nous trouvons l'arsenic sous forme d'acide arsénieux agissant comme topique externe en même temps que comme médicament interne.

Le docteur Prince A. Morrow reprend cette même épidémie en 1886, et publie un premier essai sur la pathogénie de cette complication.

En 1887, survient l'épidémie d'Hyères qui nous fournit les observations du docteur Vidal, et la thèse de Barthélemy (Montpellier, 1889). Dans cette thèse il est fait un rapprochement entre l'épidémie d'Hyères et l'épidémie d'acrodynie apparue à Paris en 1828, décrite par Alibert dans son livre des Monographies des maladies de la peau (1832)

En 1893, H. Muller, publie la première relation de biopsie et pose la question du diagnostic avec la maladie d'Addison que, la même année, Rash devait reprendre et singulièrement élargir.

En 1894, deux observations françaises, celles de M. le docteur Mathieu et celle du Docteur Richardière. Cette dernière suscite à la Société médicale des Hôpitaux une discussion sur le diagnostic avec les pigmentation de la tuberculose pulmonaire.

En 1896, Juliano Moreira publie la seule observation que nous possédions de pigmentation à la suite d'intoxication aiguë. Mentionnons enfin les études plus détaillées du docteur Ch. Audry de Toulouse et de J. Méneau de la Bourboule, en outre des thèses de Vulpian et de G. Brouardel déjà citées.

b) Etiologie

Il semble, d'après Méneau (de la Bourboule), que le sexe, l'état plus ou moins nerveux, la constitution et la force du sujet n'aient qu'une influence bien minime sur l'apparition de ce genre de phénomènes. On a accusé le jeune âge de favoriser l'éclosion de ces accidents ; Lépine dit que la pigmentation arsenicale est presque spéciale à l'enfant, son sujet le plus âgé était une femme soignée par Haffter et qui avait 35 ans.

Nous avons noté l'âge de 21 sujets laissant de côté à dessein les 29 cas de l'épidémie de Brighton où il y avait intoxication aiguë. Sur ces 21 sujets, 6 avaient moins de 20 ans, 3 avaient de 20 à 30 ans, 3 de 30 à 40 ans. Le

malade de Willsonn 51 ans, celle de Mackensie 65 ans et enfin celui de Crocker était soigné pour asthme et artériosclérose. — Nous pouvons donc conclure que l'âge influe fort peu.

Les éruptions arsenicales surviennent d'une façon tout à fait indépendante du mode d'introduction du médicament, de la forme sous laquelle il a été donné. C'est là du reste un fait naturel, constant même pour la plupart des agents thérapeutiques.

Le plus ordinairement, l'arsenic est absorbé par les voies digestives sous forme de liqueur de Fowler, de solution d'arséniate de soude. Ce sont ces préparations que nous avons le plus souvent notées dans nos observations. Mais qu'on le donne en injections hypodermiques, le résultat sera le même.

M. Smetana, (1) traita un malade de 26 ans par des injections sous-cutanées d'arséniate de soude, pour un prurigo et un engorgement des ganglions du médiastin. Une pigmentation survint après l'emploi de 0 gr. 10 du médicament.

Appliqué sur la peau, incorporé à des pommades ou à des pâtes, il sera aussi bien absorbé, et aussi bien il pourra donner lieu aux mêmes réactions.

Power (2) raconte, que dans une épidémie d'érysipèle survenue en 1878 à Brighton on employa à titre de topique une poudre contenant cinquante pour cent d'arsenic blanc, 13 enfants moururent sur 29 atteints. Il y eut naturellement

(1) *Société médicale de Vienne, 1897.*

(2) POWER. *Rep. med. local. govern. Board, London, 1879,*
p. 31.

des accidents locaux par application directe; mais à côté, on nota que dans les cas mortels il y avait une teinte généralement noire de la peau des aines et des parties génitales qui devenaient rapidement un peu gonflées et dures, le même état existait au dessous de l'ombilic, sous les aisselles et sur les plis du cou.

Rien de précis du côté de la porte d'entrée, en est-il de même pour la quantité d'arsenic qui a pénétré dans l'organisme.

Il y a des doses minima, elles ont été pour la liqueur de Fowler: 1°, 6 à 8 gouttes pendant trois jours, 2°, trois doses de 8 gouttes en 24 heures, 3°, 18 gouttes en deux jours. Ce sont là des cas exceptionnels de susceptibilité cutanée absolument particulière.

La pigmentation survient encore très vite dans les cas d'intoxication aiguë. Tel le cas de Juliano Moreira (1). Une famille, le père, la mère, un enfant et un élève du père prirent par mégarde de la mort aux rats à base d'acide arsénieux. Il y eut d'abord des phénomènes d'empoisonnement aigu, ensuite des lésions cutanées. Chez le père, dix jours après, on constatait une pigmentation anormale, donnant à la peau un aspect sale, brunâtre, non lavé, avec une fine desquamation — La coloration survint également dix jours après chez la mère; chez l'enfant et l'élève, en dépit de l'idiosyncrasie particulière que l'on note dans le jeune âge, elle ne survint que du quinzième au vingtième jour.

Habituellement, c'est insidieusement que la pigmentation s'établit, après deux ou trois mois de traitement chez des

(1) JULIANO MOREIRA. *The Brit. Journ. al. of derm.* 1895. p. 378.

malades sensibles, chez d'autres, il faut deux ou trois ans de traitement avec des doses croissantes.

Quelques malades même ont supporté l'arsenic sans inconvénients pendant nombre d'années, jusqu'au moment où une dose un peu plus forte détermina de l'intoxication.

« Le malade de M. Albert Mathieu (1) prend depuis plus de vingt ans de l'arséniat de soude à dose élevée dans le but de « s'éclaircir la voix et de se donner des forces ». Généralement il se sert d'une solution à un pour cinq cents, dont il prépare un demi-litre d'un coup. Cette dose dure habituellement environ un mois, ce qui fait de 3 à 4 centigrammes d'arséniat de soude par jour, quelquefois même davantage.

M. X..., qui est très nerveux, très sujet à la dépression, déclare ne pouvoir se passer de son excitant habituel. Lorsqu'il a à supporter des fatigues plus grandes, il en augmente la ration. En 1883, au cours d'un voyage particulièrement pénible en Algérie, il força la dose et fut pris d'accidents aigus après lesquels survint la pigmentation ».

Il y a là un cas de tolérance exceptionnelle, et l'on peut faire appel ici à la théorie de l'emmagasinement invoquée par M. Brouardel dans sa thèse.

La dose plus forte a été la cause occasionnelle; suivant la théorie de M. Besnier, le malade à ce moment était en imminence d'accidents cutanés, de pigmentations entre autres; l'intoxication aiguë, en créant un état de moindre résistance, a simplement favorisé l'éclosion des phénomènes nouveaux.

1) ALBERT MATHIEU, *Soc. franc. de Derm.* 14 mai 1894.

L'intoxication chronique amenant la pigmentation peut être encore réalisée en dehors de tout esprit de médication.

Le docteur Vidal (1) rapporte l'épidémie d'Hyères survenue en 1888. Au lieu de plâtre, on mit dans du vin de l'acide arsénieux. Il y avait donc ingestion quotidienne et à petite dose de la substance toxique. Il y eut des phénomènes d'intoxication et parmi ceux-ci on signala, comme propres à la dernière période, sur les jambes et les pieds des taches de couleur de café brûlé, séparées les unes des autres par une bordure d'un rouge foncé.

Enfin Hirschgasser (2), dans un mémoire, relate plusieurs cas de pigmentations en taches brunes sur la face et plus rarement à d'autres endroits dans une intoxication arsenicale chronique causée par les papiers peints.

Contrairement à ce qu'il serait logique de penser, la pigmentation ne survient pas d'une façon plus particulière chez les malades atteints d'affections cutanées et si nous relevons, dans nos statistiques, des maladies préexistantes, le psoriasis (Vidal), le prurigo (Smétana) le pemphigus (Handfort), la couperose (Wilson), une dermatite généralisée rouge (Rash), nous voyons à côté de ces affections cutanées des malades atteints de chorée (Wyss), d'accidents intestinaux (Forster), d'asthme (Crocker), de tumeur du creux axillaire (Schlesinger), d'adénie et de chloro-anémie (Richardière).

(1) D. VIDAL (d'Hyères). Vins arseniés. *Rapp. Acad. Méd.*, 7 juillet 1888.

(2) HIRCHGÄSSER. *Vierteljahreschrift Gerichte. u. öffent. medicin.* 1868.

c) Description.

Nous nous occuperons d'abord de la pigmentation survenant comme symptôme principal de l'intoxication, pigmentation pouvant être généralisée, pouvant aussi se localiser à différentes parties du corps. Nous parlerons ensuite des taches pigmentaires, enfin nous étudierons quelques cas de mélanose survenant au milieu d'un ensemble de phénomènes graves, reléguant la pigmentation à l'arrière plan.

Début. — Le début se fait en général d'une manière insidieuse, le plus souvent à l'insu du malade qui ne vient guère consulter qu'une dizaine de jours après. Il affecte plusieurs modes : tantôt, et c'est le cas le plus rare, il se fait sur tous les points du corps à la fois ; tantôt et presque toujours, il débute par certaines régions le plus souvent les mêmes. Suivant Wyss, de même que dans la maladie d'Addison, le pigment s'accumule de préférence dans les régions ayant déjà physiologiquement une teinte brune accusée (aisselles et seins), de même on voit la mélanose arsenicale débiter et avoir la coloration la plus intense dans le creux axillaire, sur les grandes lèvres, à l'anus, aux mamelons. Ch. Audry a noté comme point de départ les parties du corps soumises à des pressions continues et répétées : les reins et la ceinture dans les deux sexes, le creux épigastrique et la portion supérieure de l'abdomen, pressés par le corset, chez la femme. Enfin un troisième mode de début : des taches apparaissent disséminées çà et là sur la surface du corps, soit à des endroits indéterminés, soit aux points que nous venons de citer.

Pigmentation généralisée. — Quelle que soit la façon dont la pigmentation ait commencé, elle peut se généraliser. Les cas de cette catégorie sont les moins fréquents ; ils existent cependant. Haffter (1) a noté une teinte grisâtre généralisée chez une femme qui, pendant trois ou quatre ans, avait pris quinze à trente gouttes par jour d'une solution d'arsenic. Leczynsky (2) rapporte également un cas de mélanose absolument généralisée à la suite d'absorption de liqueur de Fowler.

Le plus souvent la pigmentation est presque généralisée, une faible partie du corps reste indemne ; d'ordinaire c'est la paume des mains ou la face plantaire des pieds.

Le malade de Schlesinger prit, pour une tumeur du creux axillaire, de l'arsenic à doses croissantes. Trois semaines après le début du traitement la coloration de la peau devint plus foncée. On continua le traitement, et les mois suivants la peau arriva à la couleur bronzée. Les mains et les pieds sont simplement demeurés un peu plus clairs que le reste du corps. Crocker (4), dans son observation de mélanose généralisée, note comme ayant été épargnés l'ombilic et le mamelon, ce qui est en opposition avec la théorie de Wyss exposée plus haut.

Quand l'affection a débuté par des taches isolées, celles-ci peuvent s'étendre, arriver à la confluence, et réaliser le type de la mélanose généralisée.

(1) HAFFTER. *Correspondenz. f. Schweizeraerzte*, 1889.

(2) LECZYNSKY. *New-York medical record*, 1889.

(3) SCHLESINGER, *Soc. Méd. Vienne*, 25 octobre 1895.

(4) CROCKER, *Brit. Journal, of. Dermat.*, février 1896.

Coloration. — La coloration est d'abord grisâtre, les malades se plaignent de ne plus pouvoir se laver.

La peau paraît recouverte d'une couche de crasse, surtout s'il y a en même temps une légère desquamation furfuracée. Si l'on continue la médication arsenicale, la peau prend la teinte bronzée, notée par les auteurs.

Suivant Méneau de la Bourboule (1), elle peut devenir aussi noire que celle d'un nègre.

Rarement cette coloration reste uniforme : sur un fond brunâtre se détachent des parties noirâtres. Wyss, nous l'avons vu, l'a noté aux régions naturellement pigmentées ; Ch. Audry (2), à celles qui ont à supporter de fréquentes pressions.

« Aux genoux, dit-il, et aux coudes, au niveau des zones cutanées correspondant aux apophyses, dans le sens de l'extension, la peau est particulièrement d'un brun noirâtre, sale, recouverte de fines squames poussiéreuses blanches.

« Sur la face dorsale des doigts, au niveau de la phalangine et de la phalange, coloration brune entièrement prononcée. Le cou, pressé par le col, est tout entier d'un brun sale, légèrement farineux. Même apparence au niveau du pli axillaire antérieur. »

Au lieu de placards surajoutés à la teinte générale, se fondant par leurs bords avec celle-ci, on peut rencontrer une masse de petites taches disséminées çà et là. Cette particularité a été mise en lumière par le docteur A. Mathieu (3) dans son observation :

(1) *Ann. Dermat. et S.* 1897.

(2) CH. AUDRY, *Ann. Derm. et Syph.*, 1896, p. 1413.

(3) MATHIEU. *loco citato*.

« La peau présente une coloration nettement bronzée, sur les points où elle est le plus marquée, jaune ou ardoisée sur ceux où elle est moins accentuée. Sur ce fond pigmenté se détachent comme projetées, des taches lenticulaires plus claires, les unes complètement blanches, les autres ardoisées ou bistrées. Elles sont disséminées sans ordre à la surface de la peau, comme des confetti lancés à pleines mains. Ces taches pâles, même les plus claires, n'ont, nulle part, ni la coloration d'un blanc éclatant, ni la limite linéaire des taches de vitiligo. A leur pourtour, la pigmentation n'est pas plus marquée comme cela se voit dans le vitiligo dans lequel il semble que la matière colorante de la peau, chassée des taches blanches se soit accumulée à leur périphérie.

Toutes ces taches sont irrégulièrement arrondies ; elles ont les dimensions d'un pois ou d'une lentille.

Cette variété de teintes entremêlées donne à l'ensemble de la peau un aspect moucheté, léopardé, finement pommelé ».

Les cicatrices, qui ont une tendance naturelle à se pigmenter, contribuent, elles aussi, à donner des renforcements de teinte.

La malade de M. Mathieu avait un placard noirâtre sur l'emplacement d'un ancien vésicatoire. M. Richardière (1) avait fait à sa malade des injections interstitielles ; les trous des piqûres faites avec la seringue de Pravaz avaient pris une coloration noirâtre. On remarquait des taches lenticulaires, correspondant à des piqûres de punaises. Enfin, quelques écorchures des jambes étaient également imprégnées de pigment noir.

(1) RICHARDIÈRE. *Soc. Méd. hôpitaux*, 27 avril 1894.

(2) In article J. MÉNEAU, *loco citato*.

La malade de Engel Reiners (2) avait dans le dos de grandes cicatrices d'ulcères syphilitiques pigmentées en sombre, qui se détachaient sur la couleur bronzée environnante. Du reste, cette malade, naturellement brune, avait pris peu à peu la coloration d'une négresse.

Répartition de la pigmentation à la surface du corps. — Si nous considérons la distribution, nous y rencontrons les mêmes anomalies que dans la coloration. La malade de M. Mathieu avait le maximum de pigment au milieu du corps ; la coloration allait en s'effaçant en remontant vers la tête, en descendant vers les membres inférieurs. L'enfant présenté par Forster (1) ne commençait à être bronzé qu'au-dessus des genoux ; au-dessous, les mollets et les pieds étaient indemnes ; au-dessus, aucune région n'était épargnée. Haffter (2) soigna une dame pour eczéma de la tête avec douze à quatorze gouttes de liqueur de Fowler pendant quatre mois : la face, le cou et le tronc brunirent, on ne constata rien sur les membres supérieurs, rien non plus sur les membres inférieurs. Enfin, chez la syphilitique d'Engel Reiners, la pigmentation allait en augmentant et d'une façon graduelle, de la partie supérieure du corps à la partie inférieure.

Pigmentation sur quelques régions spéciales. — Il nous faut nous occuper maintenant de quelques régions spéciales sur lesquelles les observations se contredisent ou qui n'ont été atteintes qu'exceptionnellement. Entre autres,

(1) FORSTER. *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1890.

(2) HAFFTER. *Loco citato.*

la face, la paume des mains, le creux du jarret, la plante des pieds, les ongles, la sclérotique et surtout les muqueuses.

J. Méneau dit que la pigmentation est toujours moins intense sur les parties exposées à la lumière. A l'appui de ce dire, Owen (1) rapporte le cas d'un enfant où la coloration ne se développa quë sur les parties couvertes, et il en conclut à un diagnostic facile avec la maladie d'Addison. Malheureusement, il est loin d'en être toujours ainsi, car Haffter donne, comme parties brunies, la face, le cou et le tronc.

Ch. Audry, de son côté, note que le front présente une coloration diffuse qui a son intensité maxima au bord d'implantation des cheveux et qui est à peu près nulle au-dessus des sourcils. Le pourtour des yeux présente également une couleur sombre et quelques petites taches se retrouvent autour des lèvres.

Dans son cas d'intoxication par des papiers peints, Hirschgasser a vu des taches brunes apparaître sur la face, rarement ailleurs. A dire vrai, d'après la plupart des observations, la face est plus ou moins épargnée, tout au moins, la coloration y est moins intense.

La paume des mains, exposée, elle aussi, à la lumière, devrait être préservée, et, en fait, elle l'est le plus souvent. Pour la plante des pieds qui ne l'est pas moins, on ne peut guère s'appuyer sur la même théorie. Suivant les remarques de Ch. Audry, en tant que région soumise à une

(1) In LÉPINE. *Semaine médicale*. 2^e mai 1893.

pression continuelle, elle devrait être la première et la plus fortement atteinte.

Quoiqu'il en soit et bien que Guaita ait vu un cas de pigmentation de la paume des mains, ces régions sont en général délaissées par la mélanose ; elles sont sujettes à un autre ordre d'accidents, à un état de sécheresse de la peau qui devient fendillée, à la kératose si souvent notée.

Nous n'avons trouvé que cinq observations où il soit fait mention de l'état des ongles. L'on peut en conclure qu'ils étaient restés sains dans la plupart des cas.

Ce fait est relevé dans deux observations. Les troubles qu'ils ont présentés dans les autres cas se ramènent à deux sortes : troubles de la coloration, troubles trophiques. Engel Reiners attribue à l'arsenic la teinte rose exagérée des ongles de sa malade. Ch. Audry dit que les ongles présentaient une teinte violacée, intense, mais que la lunule demeurée intacte se dessinait en blanc.

Maussurou a rapporté un cas bien plus intéressant, la pigmentation était absolument limitée aux ongles. Son malade n'exerçait aucune profession que l'on put rendre imputable de la coloration, il prit de l'arsenic pendant plusieurs mois, et le seul signe d'intoxication fut une coloration brunâtre, toute spéciale des ongles, qui disparut avec la suppression du médicament. Il chercha, mais ne put déterminer la nature chimique de la matière colorante.

Les troubles trophiques méritent beaucoup moins d'être signalés, puisqu'ils se rencontrent avec les mêmes caractères dans plusieurs affections cutanées et nerveuses. Ils consistent dans un cas en un sillon transversal très accentué sié-

geant à leur base. Dans le cas de M. Mathieu, ils sont inégaux, irréguliers, déformés et cannelés.

Nous signalerons rapidement et sans y insister une particularité de l'observation de Wilsonn : son malade eut une coloration des diverses régions, telles que le cou, la poitrine, la face et les mains, mais en outre il eut et conserva assez longtemps la sclérotique brunie. Cette localisation non plus n'est pas particulière à l'arsenicisme, nous l'avons rencontrée dans plusieurs cas de maladie d'Addison.

Enfin le creux des jarrets a été vu très pigmenté par J. Méneau de la Bourboule et Müller. Ce fait a son importance, puisque le psoriasis délaisse plutôt cette région, c'est un argument contre la théorie de Devergié et de plusieurs auteurs qui considéraient la pigmentation comme un mode d'évolution vers la guérison, après traitements des taches de psoriasis.

Il nous faut nous arrêter davantage sur l'état des muqueuses dans l'intoxication chronique par l'arsenic. Nous devons revenir une seconde fois sur ce point quand nous discuterons le diagnostic de la pigmentation arsenicale avec la mélanose de la maladie d'Addison.

La plupart des auteurs avec J. Méneau signalent l'intégrité constante des muqueuses visibles, dans la mélanose arsenicale. Brouardel, dans sa thèse de 1897 insiste sur ce point. « Les muqueuses, dit M. Richardière, n'ont présenté aucune coloration anormale, aucune plaque de pigment. Sans cette intégrité des muqueuses, il aurait été facile de confondre la pigmentation avec la pigmentation due à la maladie d'Addison, tant l'aspect de la face ressemblait à celui de la maladie bronzée »,

Ainsi, pour M. Richardière, cette absence de signe seul lui a permis d'établir un diagnostic précis. Sans vouloir empiéter sur notre chapitre diagnostique, nous devons dire tout de suite, qu'à l'avenir, quand ce signe manquera, l'on pourra s'en servir pour le diagnostic, puisque la maladie d'Addison présente presque toujours de la pigmentation des muqueuses ; mais quand on constatera ce signe, on ne devra pas en conclure forcément à une lésion des capsules surrénales.

M. Charles Audry, dans son observation publiée en 1896, décrit ainsi l'état de la muqueuse buccale : « Le bord exposé des lèvres est à peu près normal. En arrière de chaque commissure, un tout petit triangle de muqueuse est coloré en fauve. Les muqueuses de la lèvre même et de la face ne sont pas pigmentées, mais blanches, desquamantes, semées de petites élevures blanches, cendrées, donnant un aspect assez semblable à celui des lichens plans à localisation buccale. Les gencives inférieures présentent un double liseré d'un brun jaunâtre très marqué. Toute l'étendue des gencives supérieures est teintée énergiquement en brun ocreux, sur lequel la blancheur des incisives se détache, comme sur une pièce de prothèse vieillie et malpropre. Il n'y a rien d'anormal sur la langue ».

M. Smétana a présenté à la *Société des médecins de Vienne*, en 1897, un malade de 26 ans qui, après l'emploi de 0 gr. 10 centigrammes d'arséniate de soude, vit sa face se colorer en brun, et après 2 et 3 grammes, cette coloration s'étendre à tout le corps. Cette pigmentation a intéressé également la muqueuse de la gorge, du larynx et de la trachée.

Voilà deux cas bien différents, puisque, dans le premier,

c'est en quelque sorte le vestibule de la bouche qui est intéressé, tandis que dans le second, ce sont l'arrière-bouche, la gorge, le larynx et la trachée. Qu'il nous suffise ici d'avoir mis cette localisation en place. Au chapitre diagnostic, nous comparerons sa couleur, sa localisation particulière avec la couleur, la localisation de la pigmentation aux muqueuses des addisoniens. Nous la comparerons également avec la coloration des muqueuses, signalée par M. Thibierge chez les vieux phthiriasiques.

Pigmentation arsenicale et maladies de la peau pré-existantes. — La majeure partie des observations que nous avons citées dans le commencement de ce chapitre avait trait à des malades ayant pris de l'arsenic comme traitement de maladies générales. Nous allons examiner les cas où les préparations arsenicales ont été données contre des affections cutanées. Aussi bien, avons-nous vu que c'étaient ces cas qui avaient été signalés les premiers. Il est intéressant de voir comment la peau déjà malade va réagir devant le nouveau processus qui l'envahit.

La maladie cutanée traitée est le plus souvent le psoriasis, nous savons que Devergie considérait comme un bon pronostic de guérison définitive le changement de coloration des plaques. Pour lui, par conséquent, la pigmentation était limitée aux points préalablement malades. Ces cas existent: il n'en est pas toujours ainsi. En signalant la pigmentation à la région poplitée, nous avons dit que cette région avait été jusqu'ici indemne de psoriasis.

Saalfeld (1) rapporte un cas de mélanose ayant envahi les

(1) *Ann. Derm. et S.* 1895 ; p. 812.

points occupés par la dermatose et s'y limitant. Boucher, cité par Lolliot (1), dit qu'après deux mois de traitement arsenical, les plaques de psoriasis furent remplacées par des taches brunâtres.

Chez d'autres malades, la pigmentation, après avoir apparu sur les taches de psoriasis, ne s'y limite pas ; elle les déborde et envahit les portions saines de la peau, ou bien d'autres taches apparaissent et le malade présente ainsi deux sortes de lésions brunâtres ; mais les unes, celles du psoriasis, ne sont pas absolument de niveau avec la peau environnante, tandis que les autres ne forment aucun relief. En outre, ces dernières restent toujours plus claires, elles sont café au lait, alors que les premières sont brun foncé.

Enfin, les placards arsenicaux peuvent respecter les lésions cutanées préexistantes : ils s'installent à côté, sur le tégument resté indemne, et le malade prend ainsi un aspect bigarré, tigré.

Il y a au musée de l'hôpital Saint-Louis (2), un cas de psoriasis traité au moyen de l'arsenic par M. le docteur Vidal. L'affection a complètement disparu, mais il est survenu, sur la face externe de la jambe, neuf macules jaune bistré. Leur taille varie de la grandeur d'une pièce de un franc à une étendue de huit à dix centimètres de côté ; la coloration est plus intense au centre qu'à la périphérie, mais on perçoit très bien leur limite nette, tranchant sur la surface saine

(1) Th. Paris, 1868.

(2) Musée de l'hôpital Saint-Louis, pl. 795.

Suivant Handfort (1), ces taches, de disséminées qu'elles étaient, peuvent grandir jusqu'à devenir confluentes, sans qu'il y ait là une influence de la part de la dermatose traitée; ce serait là un des modes de réalisation de la mélanose arsenicale généralisée.

Pigmentations secondaires succédant à d'autres manifestations de l'arsenicisme. — Nous avons étudié la pigmentation primitive, celle qui survient presque en dehors de toute autre manifestation arsenicale. Il nous reste à dire quelques mots d'autres colorations, que l'on pourrait traiter de secondaires. Elles surviennent, en effet, après des accidents graves, quelques-uns gangréneux, laissant des cicatrices qui se pigmentent, dans ces cas, d'autant plus facilement que nous connaissons la tendance naturelle de toute cicatrice à se charger de pigment, ou, au contraire, à trancher sur le tissu voisin par une blancheur exagérée.

En outre, dans quelques-uns des cas déjà cités, il y eut d'autres accidents se déroulant parallèlement à la mélanose, ou la suivant.

La malade de M. Richardière eut une diarrhée peu abondante qui persista quelque temps. Elle eut aussi une grande sensation de faiblesse dans les membres inférieurs, avec quelques élancements douloureux : en un mot, quelques symptômes de paralysie arsenicale des membres inférieurs.

Dans le cas de M. Mathieu, des phénomènes gastro-intestinaux ouvrirent la scène, puis vint la pigmentation. Il y eut aussi de l'hyperkératose, et enfin du pseudo-tabès par névrites périphériques.

(1) In LÉPINE. *Loc. cit.*

Cheadle a signalé une pigmentation qui fut précédée d'un érythème scarlatiniforme sans desquamation consécutive. C'est le seul cas que nous ayions rencontré. On pourrait le rapprocher des placards pigmentés dus à l'antipyrine, qui disparaissent en laissant à leur place une coloration bistrée.

L'épidémie de Brighton nous conduit à étudier les lésions gangréneuses. Les malades présentaient des vésicules laissant s'échapper une sérosité claire et, dans les cas graves, elles étaient suivies de la production de plaques noires, ulcérées, qui ne suppuraient ni ne s'escharifiaient pas. Les cicatrices étaient noirâtres, nous avons vu qu'il y eut aussi de la pigmentation primitive, siégeant aux parties génitales et sur l'abdomen.

Nous emprunterons à Rash, de Copenhague, le plus bel exemple de pigmentation secondaire : Sa malade fut traitée par des gouttes arsenicales. Elle eut des démangeaisons intolérables, troublant le sommeil, et en plusieurs endroits, toujours après traitement, des suintements, puis une alopecie complète, mais passagère. Ensuite, apparurent des douleurs au côté droit du thorax, avec fièvre et céphalalgie : le tout précédant un zoster pectoral. Quelque temps après, survint une éruption généralisée de pustules croûteuses. Les croûtes tombèrent, les ulcères guérirent lentement, mais laissèrent des cicatrices pigmentées. En même temps, elle eut de la kératose plantaire et palmaire, avec une coloration gris brun sale.

Forme anormale de mélanose. — Citons enfin un cas absolument anormal relaté par le docteur Stéphane Mackersie :

La malade, une femme de 65 ans, vit à la suite d'un assez long traitement arsenical, une éruption commencer par de petites taches à la paume de la main. Ces taches étaient le siège de démangeaisons, mais il n'y avait aucune ensudation. L'éruption s'étendit graduellement à la face dorsale des mains et aux coudes de pieds, puis se généralisa à toute la peau qui devint rouge, chaude et sensible. Au bout de quelques jours, toute la peau, sauf celle des pieds et des mains, desquama, laissant une peau nouvelle d'une teinte cuivrée très nette et très irritable. En même temps les ongles tombèrent et elle perdit ses cheveux. A la paume des mains et la plante des pieds, l'épiderme devint très épais et de couleur noir charbon. La teinte générale de la surface cutanée resta cuivrée puis bleutée, et de nombreuses taches noires avec épiderme épaissi apparaurent sur la poitrine, à l'abdomen et entre les épaules.

d) **Évolution de la mélanose arsenicale**

La mélanose arsenicale ayant fait son apparition, sera rapportée à sa véritable cause ou ne le sera pas. Suivant que ce diagnostic sera fait ou non, l'évolution sera complètement différente. Si les troubles cutanés sont de date relativement récente, s'ils sont survenus après des doses moyennes du médicament, c'est-à-dire après un traitement peu prolongé, après la cessation de ce traitement, la coloration brune ou grisâtre s'effacera petit à petit, et pourra disparaître complètement, après un temps plus ou

moins long. En général, une desquamation furfuracée termine la scéree (Barthélémy). — Les squames ressemblent un peu à celles du psoriasis, pourtant elles sont moins circonscrites. On les trouve surtout aux jointures, aux coudes, et aux genoux.

Ce sont là les cas heureux, il n'en est pas toujours ainsi : dans la pigmentation qui dure depuis longtemps, la cessation du remède ne donne souvent pas de résultat. Malgré un traitement actif, la malade de M. Ch. Audry eut une amélioration rapide de la face, mais partout ailleurs l'état resta stationnaire. Dyers (1) a vu une pigmentation persister 3 ans après que la malade eut cessé de prendre de l'arsenic. Chez un autre malade, un eczémateux chronique, il est vrai, elle durait encore 6 mois après. — Enfin si la médication est continuée, la teinte noire s'accuse de plus en plus et reste indélébile.

Récidives. — Il serait naturel de penser que, chez un malade qui, à la suite de la médication arsenicale, a vu apparaître une mélanose passagère, disparaissant par suppression de la cause, la reprise, à un moment donné, de la même médication devra amener une nouvelle réaction de la part du tégument. Il en est le plus souvent ainsi, mais il y a des exceptions. Wyss cite deux cas de chorée : chez le premier, un enfant de 12 ans, la mélanose disparut rapidement. Comme la chorée récidiva, on institua un nouveau traitement arsenical et l'on vit survenir une nouvelle pigmentation. Chez le second, au contraire, même disparition de la mélanose, et même récurrence de la chorée, on reprit

(1) In article de J. Meneau

la médication, et l'on n'eut à signaler aucun trouble de la coloration. On augmenta les doses de préparations arsenicales, on ne put obtenir de nouvelle pigmentation. Pourtant l'agent causal était identique, la maladie traitée était la même, le terrain aurait dû rester aussi susceptible.

6(Anatomie pathologique. —

N'ayant rien pu observer par nous-même, à ce sujet, nous ne pouvons que rapporter les résultats de biopsie qui ont été pratiquées l'une par Wyss, l'autre par Müller.

Première biopsie par Wyss. — De l'examen microscopique de fragments de peau excisés, il résulte que la pigmentation dont la couleur varie du jaune au rouge et au brun noirâtre, se trouve en grains dans les lymphatiques des papilles et en moins grande quantité dans les lymphatiques de la peau. Dans les cas anciens, les grains sont très volumineux et dilatent les lymphatiques dans lesquels ils sont situés. Il n'y a aucun doute que ce pigment ne provienne de la destruction des globules rouges et que la pigmentation n'ait aucun point de ressemblance avec celle de l'argyrie dans laquelle il s'agit du dépôt du métal en certaines régions de la peau et notamment dans les glandes sudoripares. En somme, il s'agit d'une lésion cutanée de pathogénie encore incertaine et que l'on croit être consécutive à une vascularisation excessive. A l'appui de cette idée on peut faire valoir une remarque de Cheadle qui a noté dans un cas que la peau, avant d'être pigmentée, présentait une rougeur scarlatini-

forme disparaissant sous la pression du doigt. De cette congestion cutanée il est peut être permis de rapprocher le fait signalé par Ringer et Murrel, à savoir que dans l'empoisonnement arsenical aigu chez la grenouille, l'épiderme se laisse détacher avec la plus grande facilité, ce qui tient d'après Nunn, au ramollissement du protoplasme des cellules profondes,

Deuxième Biopsie par H. Müller. — L'examen microscopique d'un petit fragment de peau excisé sur le bras montre que le fragment se trouvait dans l'épiderme et dans le derme. Le pigment épithélial était surtout très abondant dans la région des cellules basales, plus rare dans la couche des cellules épineuses, les parties supérieures du stratum granuleux, jusqu'au stratum corné étaient indemnes de pigment.

Tout d'abord le pigment épithélial apparaît intracellulaire, autrement dit à l'intérieur des cellules épithéliales typiques. Le corps de ces cellules, spécialement de la couche basale, est rempli de corpuscules de pigment tandis que le noyau reste libre. Dans le cas actuel de mélanose, le pigment était accumulé dans la zone marginale où il était réparti d'une manière uniforme, tandis que dans la maladie d'Addison le pigment s'accumule de préférence dans la zone marginale éloignée du derme. On constate d'ordinaire tout autour du noyau, non seulement une zone peu pigmentée mais même sans pigment.

Le pigment du derme était surtout caractérisé dans les papilles. Ces dernières contenaient chacune huit à quinze masses de pigment, polymorphes, en général dentelées, ou, comme Wyss les désigne d'une manière saisissante en « ra-

mures de cerf ». En outre dans les papilles, il existait des filaments de pigment de structure granulée. En quelques points ces filaments passaient dans les lignes intra-épithéliales fines. Comme celles-ci, ils ont entre eux de nombreuses anastomoses ou se terminent en liberté, car on peut les suivre jusque dans les corpuscules de pigment du derme. Dans les lignes de pigment qui se terminent en apparence en liberté, on peut admettre que les coupes n'ont nullement ou n'ont que très faiblement atteint le corps pigmentaire afférent.

Quant à ces masses de pigment dans le derme mentionnées ci-dessus, il y a lieu de se demander si, comme Wyss le croit, ce sont de simples conglomerats de pigment ou de véritables cellules de pigment.

Les corpuscules de pigment du derme, tels qu'ils ont été décrits par quelques auteurs dans le pigment physiologique de quelques espèces animales, sont évidemment de nature cellulaire. Il en est tout autrement dans ce cas de mélanose et Müller tient à avouer d'avance qu'il n'a réussi que pour une partie des corps de pigment, à constater avec certitude leur nature cellulaire.

Les recherches de pigment faites avec des réactifs chimiques, n'ont donné aucun résultat particulier.

Traitement

La première indication qui se pose en présence d'une mélanose arsenicale, est de cesser immédiatement le médicament. Nous avons vu que, dans beaucoup de cas, cette mesure suffisait pour amener la régression du phénomène ;

dans les autres, elle empêchera tout au moins la coloration de devenir de plus en plus accentuée. Quelques auteurs ont cherché à favoriser la résorption du pigment, à modifier la sécheresse accoutumée de la peau. Dans ce but, Müller recommande les bains fréquents, suivis de massage des parties pigmentées.

Handfort soumit ces mêmes parties à des enveloppements humides continuels et en un mois la peau reprit sa souplesse naturelle en même temps que la teinte bronzée disparut. Enfin, Ch. Audry essaya de modifier la lésion par des lotions au bichlorure de mercure à 1 pour 500, et par des applications de pommades au soufre et à la résorcine.

CHAPITRE II

Antipyrine.

L'antipyrine nous offre à étudier un type de pigmentation à opposer à la mélanose arsenicale. Celle-ci est primitive elle se généralise facilement, elle a une évolution indépendante de la marche des autres accidents causés par l'arsenic. Celle-là est toujours secondaire, toujours localisée, dépendant absolument pour sa forme et son intensité des lésions qui l'ont précédée.

a) Historique.

L'étude de cette pigmentation est de date récente, elle a du reste été confondue avec celle des éruptions par l'antipyrine. Les premiers renseignements datent de la thèse de Caravias en 1887, et des leçons de M. le docteur Thibierge sur les éruptions médicamenteuses en 1892. Cette même année, M. le docteur Henri Fournier en a réuni plusieurs observations. M. le docteur Brocq en 1894, a mis la question en pleine lumière. Ses observations ont servi depuis de point de comparaison et ont pour ainsi dire provoqué l'apparition de celles de M. Ducastel et Morel Lavallée. Dans un travail récent, M. le docteur Henri Fournier a traité des éruptions à forme bulleuse causées par l'antipyrine. Il a

montré que cette forme, considérée comme une rareté, était au contraire assez fréquente si l'on savait incriminer la véritable cause, c'est-à-dire le médicament.

b) Etiologie.

La médication arsenicale à petites doses longtemps prolongées était surtout mise en cause dans la production de la mélanose. Il n'en est pas de même pour l'antypirine. Dans tous les cas, pouvons nous dire, les accidents se sont produits à la suite de doses uniques, mais fortes, ordinairement après l'ingestion de 1 gr. ou 2 gr. de médicament dans la même journée. La dose élevée n'est même pas nécessaire. Les médecins qui, pour se convaincre ont donné à nouveau l'antypirine, ont de beaucoup réduit la quantité. Malgré cela ils ont vu se dérouler la même série de phénomènes. Bien plus, la malade de M. Morel Lavallée prit pendant un an 2 gr. d'antypirine par jour, et c'est après une longue période de repos (quatre années) et à la suite de l'ingestion d'un seul gramme que les accidents survinrent. On ne peut donc plus ici comme pour l'arsenic faire appel à la théorie de l'emmagasinement. Il faut penser à des susceptibilités nerveuses personnelles, à l'idiosyncrasie. Du reste plusieurs malades de nos observations étaient des nerveuses. D'autres ne pouvaient manger de crustacés ou de gibier sans avoir à subir de violentes poussées urticariennes.

On ne peut accorder aucune influence à l'âge ni au sexe du malade, non plus qu'à la maladie traitée qui est souvent assez mal déterminée.

c) Description

Les pigmentations ayant pour cause l'ingestion d'antipyrine sont toujours secondaires ; nous devons donc dire quelques mots des éruptions qui les précèdent.

Celles-ci peuvent être rangées en trois groupes : Erythèmes simples, éruptions papulo-vésiculeuses, éruptions bulleuses.

Les premiers ne laissent pas de macules colorés, du moins nous n'en avons pas trouvé d'observations. Leur durée est éphémère : quelques heures à un ou deux jours. C'est à ce fait qu'ils doivent sans doute de disparaître sans laisser de traces de leur passage,

Éruptions vésiculeuses. — Les éruptions vésiculeuses ont été étudiées par M. Brocq dans son observation de 1894. Elles sont polymorphes, présentent des macules, des papules, mais toujours, à un moment de l'évolution, il se forme des vésicules ou de petites phlyctènes. M. Jullien les compare à de l'hydroa.

Elles ressemblent beaucoup aussi à l'érythème polymorphe. M. Hallopeau a présenté, le 4 août 1894, à la Société de Dermatologie (session de Lyon), sous le titre : « Récidives périodiques, *in situ* d'un érythème polymorphe », un érythème dû à l'antipyrine. Il est tout naturel que, de prime abord, l'idée d'une dermatite toxique ne se soit pas présentée à l'esprit, car l'antipyrine avait été longtemps consommée par la malade sans provoquer la moindre éruption. Même, elle avait été administrée un moment, sans qu'il survint d'accidents, à la dose quotidienne de 4 grammes. En

une autre circonstance, il en avait été de même pour une injection sous-cutanée. Par la suite, M. Hallopeau revit sa malade et, dans une seconde communication à la Société de Dermatologie, séance du 8 novembre 1894, il communiqua les résultats d'une expérience d'absorption d'antipyrine (0 gr. 50 au lieu de un gramme), faite par la patiente à sa prière, et qui avait été suivie d'une éruption érythémateuse et vésiculeuse et d'une autre éruption papuleuse.

Elles laissent après elles des macules pigmentées, à caractères très nets permettant d'établir rétrospectivement le diagnostic du genre de lésion.

Eruptions bulleuses. — C'est surtout à la suite des éruptions bulleuses que l'on constate des pigmentations.

Il y a 3 ans, M. Brocq considérait cette forme comme très rare; depuis, la littérature s'est enrichie de nombreux faits et les observations commencent à abonder. Ces bulles sont plus nombreuses sur le corps que les papules du genre précédent, elles ne récidivent pas *in situ*, enfin elles peuvent disparaître sans laisser de traces pigmentées. La description type de ces bulles est fournie par l'observation de M. Petrini de Galatz communiquée à la Société française de Dermatologie le 23 janvier 1892, sous le titre d'éruption pemphigöide antipyrinique :

Sa malade âgée de 32 ans (névropathe), eût après plusieurs prises d'antipyrine, une éruption qui débuta par des taches rouges sur le dos des mains où apparurent ensuite des bulles grosses comme des noisettes, se généralisa au visage, à la cavité buccale, au cou, aux épaules, aux bras et aux avant-bras, au tronc, au dos, à la poitrine, à l'abdomen, aux fesses. Les bulles qui étaient plus rares sur les cuisses et les jambes

avaient des diamètres variables, oscillant depuis les dimensions d'une pièce de 50 centimes jusqu'à celles d'une pièce de 1 franc, de 2 francs, et même de 5 francs en argent. Ces dernières occupaient seulement les mamelles, où elles siégeaient moitié sur le mamelon, moitié au dessous de lui.

La marche des bulles a été la suivante : la plupart sont restées distendues par le liquide citrin pendant 4 et 5 jours ; le liquide ne devenait pas trouble durant ce temps. Puis, peu à peu, la résorption du liquide commençait à se faire, les parois de la bulle s'affaissaient, séchaient, ensuite venait l'exfoliation. On ne pouvait pas rompre ces bulles en les pressant avec les doigts, parce que leurs parois étaient formées par plusieurs couches de bulles épidermiques.

Depuis le commencement jusqu'à la fin, le liquide contenu a été citrin clair.

Dans cette observation, il n'est pas fait mention de pigmentation. Nous avons tenu à la citer afin qu'on pût l'opposer, pour la simplicité de l'évolution, pour la guérison sans reliquat à notre observation d'éruption bulleuse récidivante que nous publions *in extenso* (1).

Sur 12 cas rencontrés, nous n'avons trouvé la pigmentation signalée que cinq fois, mais il est probable que ce fait tient à ce que les auteurs n'ont pu, ou revoir les malades, ou les suivre assez longtemps.

Autres formes d'éruptions. — Nous avons parlé du polymorphisme des lésions causées par l'antipyrine. M. Jullien rapporte un cas où l'éruption simula les syphilides : « Les plaques rouges sont sèches et, chose curieuse, affectent l'aspect de syphilides. A la fesse, c'est une syphilide nappi-

1) OBSERVATION IV.

forme, évidente, d'un rouge cuivré, un peu squameuse; de même au coude et au bras, mais pas à l'avant-bras, où la teinte reste violet brun sans squames.

M. Charles Leroux a observé des lésions multiformes : Purpura généralisé, stomatite pemphigoïde hémorrhagique, troubles trophiques des ongles consécutifs à l'ingestion d'un gramme d'antipyrine. Or, depuis plusieurs jours, la malade, une fillette, prenait cinquante centigrammes d'antipyrine régulièrement pour une coqueluche. Un soir, elle en prit un gramme et les accidents se déclarèrent. Il faut admettre dans ce cas, comme le pense M. Besnier que l'organisme était saturé et que ce gramme n'a été que la cause occasionnelle de ces accidents imminents.

Il est à remarquer que plusieurs auteurs constatent que l'éruption se produisit au moment des règles, il ne faut y voir qu'une relation de co-existence, beaucoup de femmes ayant l'habitude de combattre par l'antipyrine les douleurs de la période menstruelle.

Néanmoins, pour M. Paul Raymond (Société de Dermatologie, 3 mars 1894), il existe des éruptions érythémateuses semblables à celles que produit l'antipyrine qui ne reconnaissent d'autre cause que la menstruation sans qu'aucun médicament intervienne. Elles apparaissent et cessent avec les règles, laissant parfois de la pigmentation.

Pigmentation dans les éruptions papulo-vésiculeuses. — Les placards pigmentés vésiculeux se font remarquer par leur petit nombre : l'éruption est essentiellement discrète, ainsi que l'indique le tableau suivant :

Observation de MM. Brocq.	Malade n° 1	2 placards
— id	n° 2	1 —
— id	n° 3	3 —
— Guillioud		3 —
— Jullien		8 —
— Morel-Lavallée		7 —
— Ducastel		4 —
— Hallopeau		2 —

Le maximum atteint a été 8. Au contraire certaines éruptions bulleuses sont remarquables par leurs éléments. La malade que nous avons suivie est couverte de taches de différentes couleurs.

M. Brocq attache une grande importance au nombre minime des taches. Il signale comme second caractère de ces lésions leur distribution sur la surface du corps. « Les taches, dit-il, siègent çà et là sur le corps sans aucune symétrie ; elles sont d'ordinaire peu nombreuses. Plusieurs auteurs les ont vu se produire et persister sur la face, ce qui ne laisse pas d'ennuyer fortement les malades. » Celui de M. Ducastel avait sur la paupière gauche une large tache érythémateuse avec bouffissure de cette paupière. C'est une tache arrondie, de couleur lie de vin, avec centre œdémateux et infiltration blanchâtre. » Notre malade a des macules brunâtres autour des paupières, près de l'angle de l'œil. Les articulations phalangiennes sont très souvent atteintes.

Enfin, M. Morel Lavallée note, comme prédisposés, ainsi que Wyss l'a fait pour l'arsenic, les points soumis à des frottements ou pressions. « Leur disposition n'affecte aucune

symétrie, mais tous sont concentrés aux points où les frottements et la pression s'exercent au maximum, à savoir deux à la collerette du cou, trois sur la ligne de la ceinture, un à l'abdomen sous la pointe du corset, le dernier sur le grand trochanter droit, j'ignore pour quel motif. »

Les bulles ont été signalées nombre de fois sur la muqueuse buccale : elles n'y ont jamais laissé de pigmentation.

Forme. Dimensions. — La forme des placards est, en général, ovulaire ou ronde, leur grand axe étant le plus souvent dirigé dans le sens transversal ; tantôt, cas de M. Brocq, les bords sont nettement délimités, et la couleur tranche alors sur la peau saine ; tantôt, cas de M. Morel Lavallée, les contours sont simplement estompés, et la pigmentation disparaît, mourant à la périphérie. M. Morel Lavallée signale un changement dans le passage de la phase aiguë congestive à l'état chronique : « Tous ces placards d'une orbiculaire parfaite au moment des poussées érythémateuses et à bords très nets, figurent aujourd'hui, des ovales très nets, estompés en gris noir, terre de sienne jaune fauve sur la peau ambiante. »

A la face et aux membres, les taches sont en général plus petites, elles ne dépassent guère les dimensions d'une pièce de cinquante centimes à un franc. A la ceinture et sur le tronc, elles sont plus grandes, 2 à 3 centimètres et demi (Morel Lavallée) 8 centimètres de diamètre transversal sur 5 centimètres de diamètre vertical.

Couleur. — Quant à la couleur on peut dire qu'elle varie suivant une foule de nuances. Il suffit, pour s'en convaincre, de relever les notes des différentes observations.

M. Ch. Leroux a vu, à la suite d'un érythème bulleux,

des macules violettes pendant six semaines ; M. Goldschmitt, la persistance sur les mains, pendant quelques temps, d'une teinte fambroisée, comme à la suite d'un érysipèle ou d'une brûlure ; MM. Tournel et Raviart des taches d'un rouge noirâtre palissant rapidement avant la fin de l'éruption ; M. Pétrini ne Galatz, une pigmentation brunâtre de tous les points intéressés. M. Jullien, une teinte violacée discrète au bout de 3 ans ; M. Brocq une coloration bistre, M. Morel Lavallée des placards pigmentés figurant un ovale à fond grenu chagriné, dans l'aire duquel il semblerait que la peau a été barbouillée avec de l'eau violette à l'aniline. La malade de notre observation est particulière, la pigmentation se rapproche assez de la mélanose arsenicale : Elle présente des macules brunâtres, plombées, s'entrecroisant par bandes ; d'autres, couleur nèfle blette, ou feuille de tabac séchée.

La coloration n'est pas toujours uniforme, et l'on arrive à avoir des effets surprenants. M. Jullien dit que le centre offre une teinte vineuse violette allant en s'atténuant et devenant quelques jours plus tard, couleur peau de pêche. Chez notre malade, certaines bulles ont laissé des cicatrices pigmentées à l'aspect de cocarde : à la périphérie, un liseré rose persistant, entourant une zone pigmentée au centre, décolorée dans la région comprise entre cette tache centrale et la bordure.

M. Morel Lavallée décrit ainsi ces deux taches que sa malade présentait au cou :

« La postérieure, la plus considérable, représente un halo brunâtre, se perdant dans la pigmentation du cou. Au centre,

la peau est de teinte normale. L'anneau brun offre par places, jusqu'à un centimètre de surface en largeur, autour du centre pâle. La peau étant brune à cet endroit, l'œil a à peu près l'impression de l'anneau arsenical révélé par l'appareil de Marshe, et que recevrait une porcelaine déjà ternie.

Mais, c'est la tache antéro-latérale du cou à gauche, l'une des deux dernières qui m'a le plus vivement frappé, parce que, étant plus irrégulière, plus floue, elle figure deux cocardes à hélos périphériques sacantes sur un point, si bien qu'on a l'aspect, à cet endroit, d'une syphilide pigmentaire effacée, ou mieux, d'une de ces pigmentations consécutives à certaines syphilides érythémato-papuleuses. »

État du tégument sous-jacent. — Sous cette tache colorée, on trouve toujours, dit Brocq, une tuméfaction accentuée du tégument qui paraît épaissi, mais reste toujours mobile sur les parties profondes. Cette infiltration sous-jacente est surtout marquée au début pendant la période aiguë, quand les phénomènes congestifs disparaissent, elle devient moins prononcée, mais existe cependant pendant une certaine durée de la phase chronique de pigmentation.

c) Évolution

Un dernier caractère important nous sera fourni par l'évolution. L'éruption n'étant jamais diagnostiquée dès la première poussée, les malades reprennent de l'antipyrine et les récides sont fréquentes. Brocq a, le premier, noté que dans la forme érythémato-vésiculeuse, cette récide se faisait *in situ*. C'est sur la tache pigmentée, vestige de la première manifestation cutanée, qu'apparaît le nouvel élé-

ment, il conserve souvent la forme de son aîné, mais souvent aussi, il en dépasse les limites, et aggrandit la tache. L'intensité de la coloration s'accroît pendant cette seconde phase aiguë, et après, la cicatrice reste bien plus foncée qu'elle ne l'était auparavant.

M. Hallopeau (1) a signalé le même fait dans son éruption d'érythème polymorphe par l'antipyrine. M. Morel Lavallée l'a constaté également. Mais, dans son cas, deux nouveaux placards se produisirent dans une poussée ultérieure, et leur coloration resta toujours moins accentuée que celle des plus anciens.

Dans la forme bulleuse, cette particularité ne se présente pas : notre malade à des taches de tout âge et comme l'éruption se renouvelle sur la peau restée saine, une grande surface du tégument se trouve atteinte.

Caractère commun à la mélanose arsenicale, et à la pigmentation par l'antipyrine : tandis que certains placards s'effacent assez vite, d'autres ont une tendance à persister indéfiniment.

Les petites plaques disparaissent assez vite, en deux ou trois semaines (Brocq). Leur couleur passe au ton bleuâtre dégradé et s'atténue de plus en plus en s'accompagnant de légère desquamation.

A côté de ces faits il y en a d'autres où tous les moyens mis en œuvre pour débarrasser les malades de ces traces gênantes ont échoué. La première malade de M. Brocq avait une pigmentation brunâtre qui ne disparaissait jamais complètement dans l'intervalle des poussées. Une institutrice,

(1) HALLOPEAU. *Loco citato*.

soignée par M. le docteur Henri Fournier a été cinq fois atteinte par des éruptions causées par l'antipyrine, quelques bulles seulement ont laissé des cicatrices. A l'un des avant-bras persiste depuis cinq ans un placard pigmenté ineffaçable de l'étendue d'un centimètre carré. La malade qui est présentée dans l'observation de M. Morel-Lavallée « gémit d'avoir ces grands placards noirs, sales, dont cinq lui sont acquis depuis cinq ans et demi. »

En résumé, les pigmentations laissées par les éruptions d'antipyrine, sont de deux sortes :

Les unes, suite des érythèmes vésiculeux sont discrètes, disséminées sur le corps, fixes, et récidivent *in situ* ; les autres, vestiges des bulles, sont bien plus abondantes, récidivent çà et là, et peuvent envahir une grande surface du tégument ; toutes peuvent persister indéfiniment.

d). Pathogénie.

M. Guillioud, dans sa thèse sur l'antipyrine, a recherché quel était le processus de cette pigmentation médicamenteuse.

On ne peut invoquer ici comme dans les éruptions purpuriques l'action du sang répandu dans les mailles du derme où il abandonnerait son pigment globulaire.

« M. le professeur Raymond rapporte les pigmentations anormales à des troubles de l'innervation. Le pigment est apporté aux cellules épidermiques par des cellules migratrices qui sont en rapport avec les vaisseaux sanguins. Les cellules épithéliales n'ont pas la faculté de produire du pig-

ment par elles-mêmes. » Un fait bien établi c'est que chez les animaux inférieurs, les céphalopodes, le caméléon, la grenouille, le système nerveux a sous sa dépendance immédiate les cellules chargées de l'élaboration du pigment.

Vulpian, Pouchet, Paul Bert, ont montré que les nerfs qui font contracter les chromatoblastes et pâlir la peau, suivent le trajet des vaso-constricteurs, ceux qui font étaler les chromatoblastes et noircir la peau, suivent le trajet des vaso-dilatateurs. L'antipyrine a une action vaso-dilatatrice. Si l'on peut conclure que ce que l'on constate chez les animaux, se passe ainsi chez l'homme, on peut concevoir la pathogénie de ces pigmentations. M. le professeur Raymond pense que ce rapport entre le pigment chez les animaux et le pigment chez l'homme est permis ; il s'appuie pour cela sur les analogies physiologiques et histologiques que présentent les cellules pigmentées humaines avec les chromatoblastes de la grenouille.

Voici sa conclusion : « il est facile de concevoir qu'une influence trophique mise en jeu par un acte réflexe à point de départ variable ou directement par la lésion d'un centre nerveux encore inconnu, ira provoquer l'hypertrophie générale ou partielle de ces cellules pigmentaires. »

e). **Traitement.**

Le traitement n'existe pas en dehors du traitement de l'éruption. La suppression de l'antipyrine s'impose chez ces malades bien que quelques-uns aient préféré supporter ces inconvénients plutôt que de se passer de leur médicament

favori. M. le Goff pense que l'antipyrine paraît un peu mieux tolérée lorsqu'elle est associée aux alcalins. Il a pu la faire supporter au cours d'un traitement de coqueluche, en la mélangeant à un sirop et à l'eau de Vichy.

CHAPITRE III

Bromure de potassium

Le bromure donne deux sortes de pigmentations. Les unes, les plus rares, sont primitives et se rapprochent beaucoup de la mélanose arsenicale ; les autres sont secondaires et tout à fait comparables aux taches que nous avons étudiées au chapitre précédent. Il nous suffira donc de les signaler sans y insister.

Pigmentations primitives. — Les pigmentations primitives ne sont décrites que par deux auteurs : Gonzalès Echeverria et Auguste Voisin.

Echeverria a observé 205 cas d'éruptions cutanées causées par le bromure de potassium. Dans un grand nombre de cas, trois à sept jours après la première ingestion de bromure, il vit, au lieu des pustules habituelles, une singulière coloration de la peau, une teinte brunâtre qui s'accusait surtout sur le front et le cou. Il n'y avait aucune inflammation ou œdème concomitant et cette sorte de mélanose persista longtemps après la cessation du médicament. Auguste Voisin a cité comme très fréquentes les éruptions d'acné envahissant la face, le cuir chevelu et le dos ; 2 fois seulement il observa de la mélanose. Un malade, dit-il, a présenté sur la face une teinte bronzée par plaques ne disparaissant pas par la pression et le lavage. Elle n'avait aucun

rapport pathogénétique avec les pustules d'acné qui évoluaient parallèlement. Le malade n'avait aucun signe de cachexie, il ne pouvait être soupçonné de maladie d'Addison. Undeuxième malade présenta au bout d'un mois de traitement, à la dose de 8 gr. par jour de bromure une coloration jaune sale foncé de la peau et de la face.

Pigmentations secondaires. — Echeverria, dans son étude sur le bromisme, dit qu'à la suite de lésions ulcéreuses, il se fit des cicatrices d'un aspect bleuâtre uni, présentant quelquefois une coloration brun foncé. Cette coloration était tantôt temporaire, tantôt persistait plusieurs mois, la pigmentation n'augmentait jamais d'intensité car les éruptions ne récidivaient pas *in situ*.

Chaumont, dans sa thèse de 1891, décrit, comme accidents du bromisme, des papules géantes laissant des cicatrices pigmentées : Cette lésion est représentée au musée de l'hôpital Saint-Louis par les pièces 1611 et 1645. La malade était une petite fille de 17 mois présentée par M. le docteur Feulard à la société de Dermathologie. « Elle eut une éruption occupant les fesses et la partie supérieure et postérieure des cuisses et consistant en grosses plaques végétantes condylomateuses de couleur rouge brun foncé, saillant de un centimètres et demi au dessus de la peau saine ; l'éruption a respecté le périnée et l'anus. Elle s'accompagnait au début de démangeaisons assez vives troublant le sommeil et ayant amené l'amaigrissement. L'aspect de l'éruption est syphiloïde, et on aurait pu croire à des plaques muqueuses hypertrophiques, d'autant que le père de l'enfant est un ancien syphilitique. »

Cette éruption est apparue le 25 mars, l'enfant a pris, du

11 mars au 18 avril, une potion polybromurée. Ces papules disparurent ; mais, un an après, ainsi que la seconde pièce du musée en fait foi, les cicatrices existaient encore, consistant en placards rougeâtres avec pointillé hémorrhagique. Leur forme est celle des papules. Elles sont absolument au même niveau que le tégument environnant. M. Voisin a, lui aussi, constaté la persistance de la pigmentation à la suite de lésions papuleuses, dont la surface était semée de pustules acnéiformes qui, en s'affaissant, laissaient suinter une sérosité puriforme, ces papulo-pustules siégeaient aux jambes. Dans aucune observation, il n'est fait mention de lésions ayant attaqué la face.

M. Jacquet a rapporté un cas très important par les conséquences qu'amena l'existence de pigmentations.

Son malade, à la suite de l'absorption d'une potion bromo-iodurée, en 1886, eut une éruption papulo-pustuleuse qui laissa persister des macules rouge foncé à limites nettes. Cet homme était un syphilitique imaginaire ; il avait eu une blennorrhagie d'intensité moyenne et sans complications un an avant, mais jamais de chancre, jamais aucune éruption sur la peau. En 1895, c'est-à-dire neuf ans après, les macules existaient encore, il entra pour une affection que nous ignorons dans un service de chirurgie et se déclara syphilitique, bien qu'il n'eut présenté aucun accident pendant ces neuf années. Les cicatrices pigmentées semblèrent confirmer son dire, et il fut soumis au traitement ioduré. De même que son tégument avait réagi sous l'influence du bromure, de même il réagit sous l'influence de l'iodure, il eut des lésions ulcéro-gangréneuses, le traitement fut continué, et le malade mourut.

M. Jacquet communiqua à son sujet une note complémentaire à la Société de Dermatologie en 1895. Il est évident que, sans les macules brunâtres qui furent prises pour des vestiges de syphilides érythémato-papuleuses, cet homme, qui ne présentait aucun autre symptôme, n'aurait pas été traité comme syphilitique.

Traitement. — Comme pour l'arsenic et l'antipyrine, la suppression du médicament s'impose dès l'apparition des premières lésions cutanées. Pourtant, si elles ne consistent qu'en quelques boutons d'acné, on peut essayer d'associer les alcalins au bromure.

Echeverria a retiré de bons résultats des bains alcalins ; il conseille, pour faire tolérer le bromure, de lui associer l'arséniate de soude. Nous ne saurions partager cette opinion après notre étude de la mélanose arsénicale, puisque ce dernier médicament, bien plus encore que le bromure, est susceptible de provoquer des lésions tégumentaires.

Le pronostic des lésions du bromisme doit être réservé quant à l'avenir, puisque les cicatrices peuvent persister pendant plusieurs années.

CHAPITRE IV

Diagnostic

Dans ce chapitre, nous nous occuperons non pas du diagnostic du symptôme, qui s'impose le plus souvent, mais bien plutôt de l'interprétation des pigmentations. On ne peut guère confondre en effet les différentes mélanoses qu'avec le vitiligo. Il suffit de se rappeler, pour se mettre à l'abri de l'erreur, que dans cette maladie il n'y a pas hyperpigmentation, mais bien ataxie pigmentaire ; si dans certains points la matière colorante de la peau est en abondance exagérée, dans des points très voisins, elle est au contraire très diminuée et peut même manquer totalement. Il peut y avoir achromie complète. Dans le vitiligo on ne trouve guère d'autre cause à invoquer qu'un trouble nerveux plus ou moins profond. Enfin, fait qui achève de lever la difficulté : les poils et les cheveux des parties atteintes sont également blanchis. Dans la pigmentation médicamenteuse il y a toujours augmentation de la quantité du pigment quelle que soit la théorie que l'on invoque pour expliquer cette anomalie, que l'on fasse appel à la matière colorante du sang abandonnée dans les cellules basales de l'épiderme ou que l'on fasse intervenir le système nerveux pour faire étaler et hypertrophier les cellules chromogènes.

Ce qui importe donc, c'est de rapporter la pigmentation à

la maladie causale, de rechercher cette maladie, en un mot d'interpréter le symptôme.

Nombreuses sont les maladies donnant lieu à des troubles de coloration de la peau. Nous passerons rapidement sur les moins importantes, étudierons ensuite celles qui donnent lieu à des mélanoses plus ou moins généralisées pouvant ressembler comme type à la mélanose arsenicale ; nous examinerons en dernier lieu les pigmentations localisées. Nous les comparerons à celles que laissent les éruptions d'antipyrine.

a) Pigmentations diffuses.

En présence d'un malade venant consulter pour une coloration anormale de la peau, la première idée qui viendra à l'esprit du médecin sera celle de maladie bronzée d'Addison. On pensera ensuite à l'arsenicisme, à la mélanodermie des vagabonds ; et c'est si une femme au chloasma des femmes enceintes. Il faudra éliminer des maladies plus rares ou s'accompagnant moins fréquemment de mélanose : le goître exophtalmique, le diabète bronzé, la mélanodermie de la malaria, puis, et surtout par acquit de conscience, l'acanthosis nigricans, la pellagre, l'acrodynie.

Acanthosis nigricans. — La mélanodermie de l'acanthosis nigricans est moins généralisée que celle de l'arsenicisme. Elle est surtout marquée au cou, aux plis articulaires, à la région épigastrique. Elle s'accompagne en même temps et dans les mêmes points d'un aspect rugueux, papillomateux, verruqueux de la peau. C'est plus tard seulement,

dans l'arsenicisme que vient l'hyperkératose et les saillies papillaires sont beaucoup moins nombreuses (J. Ménéau).

Pellagre. — La pellagre débute par la série des phénomènes généraux que l'on retrouve au début de l'intoxication par l'arsenic, au début de la maladie d'Addison. La mélanose n'est pas primitive, elle est précédée de rougeur de la peau avec gonflement et grande cuisson. L'épiderme est dur, rugueux, épaissi, et la peau a une teinte gris sale ou brunâtre qui rappelle bien l'arsenicisme.

Mais cet état ne dure pas ; l'épiderme se fendille en petites écailles, s'exfolie lentement, et laisse à la peau une apparence lisse. Somme toute, aucun caractère bien net pour poser un diagnostic. Il faut se rappeler que la maladie est endémique dans certaines régions, et qu'en France on n'a guère de chance de la rencontrer autre part que dans les Landes.

Acrodynie. — L'acrodynie n'est plus guère signalée de nos jours. Il faut avouer que la description donnée par Alibert de l'épidémie de 1888 à Paris rappelle trait pour trait la mélanose arsenicale : « Presque tous les individus qui venaient réclamer nos soins avaient un teint de ramoneur. Certains d'entre eux avaient le corps tellement couleur de suie, que l'illusion était complète ; il y avait même des endroits qui, moins foncés que les autres semblaient avoir été essuyés ; on eut cru d'abord que ces endroits étaient couverts par des toiles d'araignée, et quand on gratait ces plaques qui étaient comme terreuses, la cuticule se réduisait en une matière farineuse. »

Les autres symptômes ne sont pas non plus pour aider au diagnostic. Les troubles nerveux ont les plus grands

rapports avec les paralysies décrites par M. Brouardel dans sa thèse. Les troubles gastro-intestinaux ne manquent pas plus dans l'une que dans l'autre intoxication, seule l'hypéresthésie cutanée si accentuée dans l'acrodynie n'a pas son pendant dans l'arsenicisme. Du reste l'acrodynie est toujours survenue en épidémies qui ne sauraient s'expliquer par une intoxication arsenicale.

L'épidémie d'Hyères qui s'en rapprocherait le plus est loin d'atteindre un nombre de malades égal à celui que l'on put observer dans le premier tiers du siècle.

Goître exophtalmique. — Le goître exophtalmique a donné lieu à une erreur que son auteur a eu la bonne foi de publier.

Forster eut, dans sa clientèle, un garçon de dix ans qui fut atteint de diarrhée et de fièvre qui ne purent être rapportés à une fièvre typhoïde. Il vit ensuite survenir une dilatation du cœur avec tachycardie, la fièvre persista et la température se maintint à 40°, c. le soir. Trois mois plus tard légère exophtalmie.

On donna à l'enfant 3 ou 4 gouttes de liqueur de Fowler deux fois par jour ; en deux mois trente grammes en tout. Le visage devint jaune, le corps brunâtre. Le diagnostic Maladie de Basedow avait été porté et fut maintenu ainsi que la médication arsenicale bien qu'avec des interruptions.

La pigmentation augmenta d'intensité, Forster pensait à la maladie d'Addison, quand après une suspension plus longue du du traitement, on vit la coloration diminuer, ce qui permit de rectifier le diagnostic.

Möbius, dans une étude complète sur la maladie de Ba-

sedow, cite plusieurs auteurs qui ont relevé des pigmentations anormales (Létienne). Celles-ci peuvent envahir les muqueuses et donner des taches brunes sur la muqueuse buccale, ce qui porte à les rattacher à la maladie d'Addison. D'ordinaire, cette mélanose n'est pas généralisée, elle est en zébrures, en zones irrégulières qui peuvent envahir le cou, la face, le tronc.

Diabète bronzé. — La mélanose du diabète bronzé présente une coloration ardoisée uniformément étendue au tégument externe. La pigmentation des muqueuses est exceptionnelle. Ce symptôme s'accompagne de bien d'autres signes qui permettent de le rapporter à sa cause exacte. La cachexie, dans cette forme du diabète, fait des progrès rapides. La polydypsie, la polyphagie, la polyurie ne manquent pas. Il y a de la glycosurie, le ventre est ballonné, le foie est hypertrophié, il est dur, ligneux, sensible. Le réseau veineux sous cutané abdominal est très apparent, la rate est augmentée de volume, l'amaigrissement est constant, les réflexes sont abolis et l'impuissance génitale est absolue.

Paludisme. — La mélanodermie de la malaria est légère, d'aspect cendré, gris jaunâtre pouvant arriver au jaune brun ; plus intense, elle peut devenir brun grisâtre et se répandre uniformément sur le corps tout en respectant les muqueuses. L'examen du sang ainsi que les commémoratifs et les symptômes ordinaires de la maladie feront reconnaître le paludisme.

Il ne faut pas oublier que chez tous ces malades la mélanodermie spéciale à la maladie peut être doublée d'une mélanodermie médicamentense, qui augmentera l'intensité de la première ou pourra faciliter son apparition. Nous allons

retrouver cette considération dans le chloasma ou mélanodermie des femmes enceintes.

Chloasma. — Ce chloasma est banal dans le cours de la grossesse.

Normal il est localisé. C'est d'abord une raie brune n'ayant que quelques millimètres de large allant du mont de Vénus à l'appendice xyphoïde. La portion sous-ombilicale a une coloration plus foncée que la portion sus-ombilicale.

Elle est nettement accusée chez les femmes brunes. Chez ces dernières, il arrive que toute la peau de l'abdomen, toute la partie supérieure des cuisses prend une teinte foncée qui varie du jaune au brun en rapport avec l'âge de la grossesse. Chez les blondes et particulièrement chez les rousses l'aréole vraie manque. Il y a une fausse aréole entourant la première, tachetée, mouchetée, pommelée, ayant des contours mal définis et pouvant envahir toute la mamelle.

Mac Lane a vu la pigmentation s'étendre davantage encore. Que la face se couvre d'éphélides, de taches jaunâtres et on a le masque de la grossesse.

Ces taches sont symétriques et affectionnent le front, mais détail très important, elles sont en rapport avec les parties exposées à la lumière, et le plus souvent elles n'atteignent pas le bord d'implantation des cheveux, mais laisse une ligne blanche large de un centimètre. Or nous avons vu dans l'arsenicisme la mélanose envahir le front dans différentes observations, toujours le bord d'implantation des cheveux présentait le maximum de coloration.

Il est bien évident qu'avec un tel ensemble de coloration, normal peut-on dire, le médecin aura tendance à rapporter à ce chloasma toute pigmentation d'autre nature venant s'y

ajouter ; d'autant plus que contre l'anémie des femmes enceintes, il donnera facilement des préparations arsenicales et ferrugineuses. Il pourra en résulter des mélanodermies intenses qui auront chance de persister au delà du terme de la grossesse.

Hafter (1) a observé deux femmes : toutes deux intéressantes à des points de vues différents ; la première se vit ordonner cinq à huit gouttes de liqueur de Fowler trois fois par jour, soit quinze à vingt quatre gouttes ; elle devait apporter au traitement de légères interruptions. Elle n'interrompit pas et, qui plus est porta de sa propre autorité la dose à trente et trente-trois gouttes par jour ; ce, pendant deux ou trois ans, elle eut du reste une pigmentation. Mais sa sœur, entraînée par son exemple, usa, elle aussi, du médicament ; à un moment donné elle devint enceinte, elle eut alors une mélanose tout à fait anormale et par l'extension qu'elle prit et par son intensité.

Mélanodermie parasitaire — La mélanodermie parasitaire qui va jusqu'au brun foncé intense, au brun gris, au noir bleu, peut être confondue avec la mélanose arsenicale, car, dans les cas de longue durée, elle envahit presque toute la surface cutanée.

Ces cas forment du reste l'exception. Habituellement elle a ses régions de prédilection : elle se cantonne au dos, aux omoplates d'une façon particulière, aux épaules, à la partie supérieure du bras.

Elle envahit fréquemment la portion supérieure de la poitrine, plus rarement le tronc et l'abdomen. Exception-

(1) In article de MENEAU.

nellement on voit le cou, la tête et les mains être atteints ; on l'a signalée aux paupières.

En outre du caractère particulier que lui impriment les localisations, la mélanodermie ne constitue pas le symptôme dominant : la peau est rugueuse, épaissie, jamais on ne la voit lisse ni souple et si on gratte avec l'ongle on enlève des traces de pigment. Le prurit déterminé par les piqûres des pédiculi amène des lésions concomitantes de grattage. Celles-ci siègent aux mêmes points que la mélanodermie et forment sur la peau un quadrillé à grandes mailles.

Enfin, dernier symptôme cutané, ce grattage amène des infections surajoutées, transportées par les ongles du malade, et la furonculose complète souvent le tableau. Du reste pour affirmer le diagnostic il suffit de chercher le parasite que l'on rencontre dans les coutures des vêtements.

La mélanose phtiriasique ne se limite pas à la peau. Malgré des négations anciennes, plusieurs auteurs, et M. Thibierge, en particulier, ont rencontré des pigmentations des muqueuses. A dessein nous les laissons de côté voulant comparer à la fin de ce chapitre l'état des muqueuses dans la phtiriasie, la maladie d'Addison et de l'arsenicisme.

Vieux morphinomanes. — On peut rapprocher de la mélanodermie des phtiriasiques, la coloration noire qui se produit chez les vieux morphinomanes. Comme celle-là, elle est le fait des traumatismes répétés, des lésions suppuratives, succédant à des injections faites sans antisepsie. Elle siège, par conséquent, aux fesses et aux cuisses, lieux d'élection pour les piqûres. Ce fait, et les points cicatriciels

abondants, la feront distinguer facilement d'une mélanose arsenicale localisée. M. Moutard-Martin en a rapporté un cas tout à fait particulier, à la Société médicale des hôpitaux.

Il s'agit d'une femme de 25 ans, morphinomane depuis 8 ans, chez laquelle on constate, outre des lésions syphilitiques banales, des taches bleues, les plus petites punctiformes, les plus grandes ayant un centimètre de large ; ces taches d'un bleu foncé rappelant le tatouage par la poudre ou l'encre de Chine, ont par places un aspect presque brillant ; elles occupent les membres inférieurs, les fesses, la partie antérieure du tronc jusqu'au niveau des seins. A l'examen histologique, ces taches ont la structure des cicatrices, elles renferment des grains noirs, paraissant être, d'après leur réaction histo-chimique, des grains de charbon occupant la tunique extrême des vaisseaux. La malade déclare que ces taches ne correspondent pas aux points où elle s'est fait des injections, et d'ailleurs, sur quelques-unes d'entre elles, on ne trouve aucune trace de traumatisme. Il est impossible d'assigner à ces taches une pathogénie précise.

Maladie d'Addison. — Le diagnostic, de beaucoup le plus embarrassant, est certainement celui de la mélanose arsenicale et de la mélanose addisonnienne. Il est même si difficile, que l'on a nié l'existence de la mélanose arsenicale. En se ralliant à l'opinion de Devergie, on faisait des taches pigmentaires un mode d'évolution du psoriasis vers la guérison ; on faisait disparaître les pigmentations généralisées en transformant les malades en addisonniens. La question est délicate, nous avons répondu suffisamment, croyons-nous, à l'opinion de Devergie.

Si l'on compare les deux mélanoses, on ne trouve que des ressemblances, et nous en avons ajouté de nouvelles en ce qui concerne les muqueuses. « Même pigment, même localisation élective sur les régions physiologiquement brunes, dit Méneau ; dans les deux maladies, les paumes des mains et les plantes des pieds restent indemnes, mais le creux poplité est plus pigmenté dans la mélanose arsenicale ». Différence bien légère, dont nous devons pourtant tenir compte à défaut d'autres.

Jusqu'à cette dernière année, on s'appuyait, pour établir le diagnostic, sur ce fait que la pigmentation des muqueuses n'avait jamais été signalée dans l'arsenicisme ; nous avons cité deux observations prouvant manifestement le contraire ; pourtant, et si l'on peut conclure à la généralité d'après deux seuls faits, il y aurait des différences dans cette atteinte aux muqueuses.

« La pigmentation, dit M. Wurtz (1) en parlant de la maladie d'Addison, envahit souvent les muqueuses buccale, gingivale, labiale et linguale. La face interne des lèvres, en arrière des commissures, celle des joues montrent des placards irréguliers d'un brun noirâtre rappelant l'aspect que l'on observe sur le palais et la face interne des joues chez certaines races de chiens anglais. Le palais est quelquefois le siège de taches brunes, irrégulières, disséminées çà et là de chaque côté du raphé. »

En somme pigmentation presque générale de la muqueuse buccale. Au contraire dans l'observation de M. Ch. Audry les gencives supérieures seules étaient bien teintées en

(1) *Manuel de Médecine. Debove et Achard*, Art. Mal. d'Addison,

brun ocre ; dans celle de M. Smetana, l'arrière bouche, le larynx et le pharynx étaient noirâtres, mais tout le vestibule était sain. Il semblerait donc que, dans l'arsenicisme, la coloration des muqueuses soit plus localisée que dans la maladie d'Addison. Il en est de même dans la mélanose buccale des phthiriasiques, ce sont surtout les faces internes des joues et les bords de la langue, qui sont atteints en même temps que le voile du palais.

En outre, M. Thibierge insiste sur ce fait que toujours chez les phthiriasiques, il a trouvé ce dernier organe, présentant des troubles de la circulation consistant en variétés toutes spéciales et ne pouvant tromper.

Somme toute, il y a des observations, comme celle de M. Richardière mise en doute par M. Rendu à la Société médicale des hôpitaux, qui ne sont pas probantes au point de vue du diagnostic de la maladie causale. Mais dans beaucoup de celles que nous avons citées, il n'y avait pas le moindre soupçon de tuberculose et chez la plupart des malades, la mélanose a disparu ou s'est amendée avec la suppression du médicament. Nous savons qu'il y a des Addisonniens qui guérissent, mais ils sont rares et leur fin naturelle est la cachexie. Nous serions donc tentés ici de considérer comme pierre de touche non plus le médicament, comme on l'a fait pour le mercure dans la syphilis, mais bien la suppression du médicament, amenant la fin des accidents.

Nous ne parlons pas de la mélanose qui survient chez certains tuberculeux cachectiques, elle n'a que quelques rapports avec la mélanose arsenicale, et l'état général du malade ne permet pas de concevoir là une source d'erreur possible.

b) **Taches pigmentaires.**

Nous étudierons séparément les pigmentations consécutives aux lésions bulleuses et celles qui surviennent à la suite des éruptions papulo vésiculeuses.

Lésions bulleuses. — Le nombre des maladies présentant des bulles au cours de leur évolution est très restreint, et de plus les bulles ne laissent pas forcément des cicatrices pigmentées.

Le diagnostic de la maladie causale est néanmoins très difficile, car la cicatrice pigmentée offre toujours à peu près les mêmes caractères quelle que soit l'affection qui lui ait donné naissance.

Il est donc important d'interroger soigneusement le malade, de reconstituer, si possible, avec son aide l'éruption primitive, de tenir compte du nombre des éléments de leur localisation, de leur groupement.

D'après Goldschmitt, les taches consécutives aux éruptions causées par l'antipyrine, ont été confondues avec des cicatrices d'érysipèle, de brûlures, de vésicatoires. Il suffit de penser à ces causes possibles pour les éliminer s'il y a lieu.

Erythème polymorphe. — L'érythème polymorphe peut revêtir le type vésiculo-bulleux et laisser des pigmentations consécutives. Nous avons vu, par l'observation de M. Hallopeau qu'il pouvait être causé par l'antipyrine, le grand signe a été donné par M. Brocq: une nouvelle ingestion d'antipyrine amène une récurrence in situ, et la pigmentation augmente d'intensité. Ce caractère n'existe pas dans les érythèmes polymorphes causés par des matières alimen-

taires avariées ou par des états infectieux comme le rhumatisme, la syphilis le choléra, la grippe.

Ecthyma. — La pustule d'ecthyma guérit du quinzième au vingtième jour en laissant comme trace de son existence une tache d'un brun rougeâtre qui disparaît plus ou moins rapidement. Nous en avons vu persister pendant trois ans. Cette tache est bien plus pigmentée à la périphérie que vers le centre, il y a une sorte d'anneau qui n'est que le vestige des bords rouges de l'ulcération. En outre, on apprendra du malade qu'il y a eu suppuration, symptôme très rare dans les éruptions causées par l'antipyrine.

Pemphigus bulleux. — Trois autres dermatoses, la dermatite herpétiforme de Dühring, le pemphigus bulleux, l'urticaire bulleux, laissent fréquemment à la suite de leurs lésions des cicatrices pigmentées couleur café au lait ou brunâtre, de dimensions variant de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes à celle d'une pièce de deux francs. Même quand la pigmentation s'accompagne de tous les autres éléments éruptifs de la maladie, le diagnostic objectif, avec la dermatite bulleuse par l'antipyrine, devient presque impossible.

Petrini de Galatz (1) fait remarquer que son cas pouvait être pris à première vue pour un véritable pemphigus bulleux, tant l'éruption était généralisée et l'abattement de la malade considérable. Pourtant le prurit, qui ne manque guère dans l'éruption par l'antipyrine, ne se produit dans le pemphigus qu'au moment où la bulle étant rompue, le derme est mis à nu et irrité. — Bien entendu il ne faut plus pen-

(1) *Journal des maladies cutanées*, 1892.

ser à l'antipyrine si la bulle rompue, il se produit une ulcération végétante, si l'état général s'altère vite, si la cachexie survient si en un mot, on se trouve en présence de tous les symptômes d'un pemphigus malin.

Maladie de Dühring. — « Distinguer de telles éruptions (les érythèmes bulleux toxi-dermiques), a écrit M. Ernest Besnier, dans ses annotations à la traduction de Kaposi (1), des formes aiguës, récentes, initiales de la maladie de Dühring, est souvent impossible à titre extemporané et parfois difficile, même après une observation prolongée, dans les cas où l'éruption, artificielle à l'origine, survit longtemps à l'action de la cause, ce qui n'est pas la règle, mais ce qui peut arriver ».

On connaît les caractères cardinaux de la maladie de Dühring : Prurit violent, polymorphisme des éléments, conservation d'un bon état général, récurrences constantes après lesquelles, au bout de plusieurs années, la guérison survient presque toujours. Nous trouvons ces mêmes caractères dans les éruptions par l'antipyrine. Dans ces dernières, comme dans la dermatite herpétiforme, il y a des lésions bulleuses, laissant après elles des macules brunâtres.

Au mois de janvier dernier, nous avons vu une fillette ayant, depuis le mois d'août, des poussées d'éléments multifformes. A la fesse et à la cuisse gauches, on trouve quelques macules brunâtres, vestiges, disent les parents, de bulles qui ont marqué le début de l'éruption.

Le prurit est intense, l'état général n'a pas changé, il y a tout lieu de penser à la maladie de Dühring; pourtant, les

(1) Page 850, T. I.

parents, après avoir nié avoir donné des médicaments à l'enfant, se sont rappelé, qu'avant l'apparition de ces bulles, la fillette prenait du sirop de Raifort iodé, dans lequel on ajoutait de l'iodure de potassium. Nous n'avons pas trouvé d'observations de pigmentations succédant à des éruptions iodiques, il serait intéressant de supprimer tout médicament interne chez cette enfant, afin que la venue de nouveaux accidents vint confirmer le diagnostic d'une façon formelle.

Urticaire bulleux. — « Dans certains cas d'urticaire, dit M. le docteur Brocq (1), le processus exsudatif est poussé à un tel degré que la papule congestive d'urticaire est surmontée d'un soulèvement vésiculeux ou bulleux rempli de sérosité d'abord transparente, puis purulente. Cette forme laisse après elle des pigmentations brunes plus ou moins durables. »

Sauf la suppuration, voilà la description de l'élément bulleux qui dominait sur la malade de notre observation. Il est très important de faire remarquer que, alors que la bulle de la dermatite toxique s'affaisse simplement, celle de l'urticaire devient purulente et ensuite croûteuse.

Après cet exposé, et comme conclusion nous pensons, qu'en présence de taches pigmentaires survenues à la suite de bulles, il faut, avant de poser un autre diagnostic éliminer la dermatose médicamenteuse. Souvent le malade arrivera de lui-même à remarquer que chaque période d'accidents a suivi de près l'ingestion d'un cachet d'antipyrine souvent aussi, et malgré un usage fréquent de ce médicament, le malade affirmera n'avoir rien absorbé. C'est dans ces cas,

(1) BROCCQ et JACQUET, *Dermatologie*, tome V, page 98.

et pour lever tous les doutes, que le médecin sera autorisé à prescrire l'antipyrine à faible dose, dans l'espoir d'assister à une nouvelle récurrence des troubles cutanés.

Pigmentations à la suite d'éruptions papulo-vésiculeuses.

— Ces taches présentent quelques caractères spéciaux que nous devons répéter. Leur nombre est toujours très restreint, leur localisation est indéterminée, la pigmentation n'a guère de tendance à disparaître. Quand il y a récurrence des phénomènes aigus, les nouvelles papules se superposent à leurs aînées, dépassent leurs limites et laissent après leur disparition la pigmentation très augmentée en intensité. Enfin, il y a une très légère infiltration du tégument qui disparaît à la fin de la phase inflammatoire, moment où la peau reprend sa souplesse habituelle.

Avant de discuter le diagnostic des maladies causales, comparons à ces papules pigmentées, les *nœvi* pigmentaires et le *pityriasis versicolor*.

Nœvi pigmentaires. — Les *nœvi* pigmentaires (1) sont constitués par des taches pigmentaires dont la surface est lisse et souple, sans épaissement notable de la peau. Leurs dimensions varient de celles d'une lentille à celles d'une large plaque. Leur forme est des plus capricieuses. Leur couleur est également très variable : elle peut offrir toutes les teintes possibles du café au lait clair au brun noirâtre ». Objectivement c'est donc tout à fait la tache pigmentaire médicamenteuse. Là s'arrête la ressemblance, car le *nœvi* pigmentaire date de la naissance même du sujet, ce qui empêche toute espèce de confusion.

(1) D'après BROcq et JACQUET, tome V, page 44.

Pityriasis versicolor. — Le pityriasis versicolor offre lui aussi à la vue des placards qui à un examen superficiel peuvent en imposer pour une pigmentation toxique : « Il se manifeste sous la forme de taches très légèrement saillantes de dimensions variables, de couleur « café au lait » le plus souvent, et pouvant occuper toutes les régions du tégument externe à l'exception de la main et du pied » (Brocq). Il a pourtant ses sièges de prédilection, en particulier la région thoracique antérieure et postérieure, les épaules, la partie inférieure du cou, la région péri-ombilicale, les aisselles, les plis articulaires. La couleur peut être plus ou moins foncée, ce qui ajoute à la ressemblance.

Deux signes permettront toujours d'établir un diagnostic exact ; 1° Très facilement en grattant simplement avec l'ongle, on arrive à décoller la couche cornée superficielle. Ce signe dit : « du coup d'ongle » est absolument caractéristique. 2° Si on dépose le produit du grattage sur une lame de verre dans une goutte de la solution de potasse à 40 % et qu'ensuite on examine au microscope, on reconnaîtra le microsporon furfur sous l'apparence de grappes, d'amas de spores plus ou moins nettement circonscrits et reliés entre eux par des tubes. (Brocq).

Zona. — Les vésicules de Zona, quand elles ne suppurent pas, laissent comme trace une pigmentation brune plus ou moins foncée, suivie parfois de macules achromiques. On les reconnaîtra facilement aux caractères suivants : les lésions sont situées sur le trajet d'un nerf, le plus souvent elles sont unilatérales, les vésicules sont réunies, par petits groupes, et on observe pas de récurrences.

Urticaire pigmentaire. — Raymond, dans sa thèse

de 1888, a décrit une affection rare, l'urticaire pigmentaire, dont nous devons dire un mot.

« L'affection est constituée par des éruptions successives de placards érythémateux sur lesquels apparaissent des éléments urticariens rosés. Ces papules d'urticaire s'affaissent rapidement et en même temps, se pigmentent en jaune plus ou moins foncé ou en brun. Quand la maladie est complètement développée, la peau des enfants est tachetée de plaques rouges érythémateuses, de papules ortiées et de macules pigmentaires. L'aspect de la peau a été comparé à la peau du léopard. A l'encontre de ce qui se passe dans la pigmentation médicamenteuse, les éléments sont très abondants ils évoluent avec une grande rapidité et successivement ; ils ne récidivent pas *in situ*. En outre, l'affection est très rare et se déclare dans la première enfance.

Lèpre au début. — M. Morel Lavallée, dans son observation « Placards pigmentés indélébiles consécutifs à l'absorption d'antipyrine, » dit qu'au début, les taches en accalmie jaune fauve, et ce fait que la piqure de l'épingle n'était pas sentie lui firent penser à la *lèpre* à cause : 1° du ton violâtre éteint de la périphérie d'une de ces tâches ; 2° du dire affirmatif de la malade concernant une ulcération qui aurait occupé à sa phase régressive, le centre de la plaque où la peau paraissait légèrement déprimée, pâle et acuminée ; 3° de l'aspect des plaques colorées du tronc. Dans un examen ultérieur, M. Morel-Lavallée constata que l'anesthésie n'était que passagère et probablement due à l'état nerveux de sa malade.

Les lésions cutanées de la lèpre sont d'ordinaire précédées de phénomènes généraux prodromiques que l'on ne

retrouve pas dans l'étude des lésions qui nous occupent et tôt ou tard l'apparition des nodules ou des tubercules de forme et de grosseur variables confirme ou non le diagnostic.

Syphilides. — Consulté pour une affection de caractère douteux et se trouvant en présence de taches pigmentaires concomitantes, le médecin pense toujours à la syphilis. Nous croyons qu'il doit être très circonspect dans l'interprétation de ces taches qu'à elles seules elles n'autorisent nullement à poser le diagnostic rétrospectif de syphilis. Même si elles sont accompagnées d'autres manifestations, il ne faut pas se presser de conclure.

M. Louis Wickham (1) a présenté, à la Société de Dermatologie, au nom de M. le professeur Alfred Fournier, une malade de son service, atteinte d'un érythème roséolique dû à l'antipyrine et revêtant si bien l'aspect d'une roséole syphilitique qu'on ne pouvait au premier aspect penser à autre chose qu'à une éruption spécifique, bien que les taches fussent un peu plus rouges, presque rouge vif sur certains points. Or, l'enquête a appris que l'éruption était survenue brusquement après la prise pendant deux jours de suite de 2 grammes d'antipyrine.

M. le professeur Alfred Fournier (2) a publié, sous le titre de « pseudo-syphilide palmaire déterminée par l'antipyrine, » la relation d'une éruption qui fut prise une première fois pour du psoriasis palmaire syphilitique. Ce ne fut qu'à l'occasion d'une récurrence, et alors que le même diagnostic allait être porté à nouveau que M. le professeur A. Fournier

(1) 8 mars 1894.

(2) *Bulletin de la Soc. de Derm.* 10 mai 1894.

découvrit au centre de l'un des éléments une minuscule, mais indéniable vésicule aplatie, à peine saillante, d'où il put faire sourdre par piqure une très fine gouttelette de sérosité, et, à ce moment, le malade, interrogé de toutes les façons, déclara que ses éruptions étaient toujours consécutives à l'absorption d'un cachet d'antipyrine.

Quant à nos placards pigmentés, ils simulent parfaitement la syphilide pigmentaire, les cicatrices de syphilides papuleuses et bulleuses.

M. Morel Lavallée parle d'une tache siégeant à la partie latérale du cou, à gauche, irrégulière, floue, figurant deux cocardes à halo périphérique, sécantes sur un point, si bien qu'on a l'aspect à cet endroit d'une syphilide pigmentaire effacée ou mieux d'une de ces pigmentations consécutives à certaines syphilides érythémato-papuleuses et sur lesquelles à ces dernières années insista M. E. Besnier. »

Dans ces cas, le traitement mercuriel, M. le professeur Alfred Fournier, nous l'a appris, ne sera d'aucun secours pour éclairer le diagnostic, car il n'a aucune action sur ces lésions qui ont une origine syphilitique, mais ne sont pas des manifestations directes de la syphilis.

Il ne faut pas s'empresse d'instituer le traitement spécifique, surtout se garder de la médication intensive.

Nous avons vu les conséquences désastreuses qu'amena chez le malade de M. le docteur Jacquet l'administration inopportune d'iodure de potassium à haute dose.

Il faut examiner le malade à plusieurs reprises et ne pas oublier d'inspecter la langue avec soin, car c'est souvent grâce aux lésions chroniques de cet organe que l'on peut conclure d'une façon formelle à l'existence d'une syphilis antérieure.

APPENDICE

Nitrate d'argent.

Nous ne devrions pas parler dans ce travail de la teinte ardoisée qu'imprime à la peau l'usage prolongé du nitrate d'argent puisque cette teinte est une coloration chimique et non une pigmentation, et puisque l'usage interne de l'argent étant tombé dans l'oubli, cette question ne peut présenter qu'un intérêt historique. Pourtant, ayant suivi quelque temps un malade jadis traité par le nitrate d'argent, et ayant pu recueillir son observation, nous publierons celle-ci et traiterons brièvement de l'argyrisme cutané.

Dans le système du macrocosme et du microcosme chaque métal, chaque partie du corps correspondaient à une planète ou à un satellite. L'argent d'un côté, les affections cérébrales de l'autre étant reliés à la Lune, c'est contre ces affections que furent d'abord employées les préparations d'argent. Plus tard, on s'en servit pour combattre les hydroisies (Angelo-Sala) et la mélancolie (Hoffmann). Comme l'or, elles tombèrent en désuétude. C'est vers la fin du XVIII^e siècle que Duncan, Wilson, Powel les remirent en honneur. A notre époque, Charcot et Ball les ont employées un grand nombre de fois.

On donnait le nitrate d'argent à la dose de 0,04 pour

une pilule de mie de pain dont le malade prenait sept à huit par jour. Il fut usité ainsi dans le traitement de l'épilepsie, de l'ataxie locomotrice par Charcot, Vulpian et Trousseau. des paraplégies, de la chorée, de l'angine de poitrine. Trousseau le prescrivait volontiers contre les diarrhées infantiles et contre la diarrhée chronique de l'adulte. Serres, Sicard et Ricord l'ont essayé sans succès chez les syphilitiques.

Trousseau fait mention de la coloration qu'imprime aux téguments l'emploi prolongé du nitrate d'argent, il ne croit pas que l'on doive faire entrer cet inconvénient en ligne de compte avec les avantages que les épileptiques retirent de la médication. Il croyait supprimer cet inconvénient en substituant au nitrate le chlorure d'argent.

Mourier, dans sa thèse de 1871, donne de cette coloration l'explication suivante :

« L'élimination des préparations d'argent est difficile, même impossible, ce qui dépend des métamorphoses subies par les sels d'argent. Ces composés qui ne s'éliminent pas en nature, comme les azotates, les chlorates, les hyposulfates de potasse et de soude se dédoublent dans l'économie en donnant d'abord du chlorure d'argent ou du sulfure d'argent, puis ces derniers se réduisent à leur tour en donnant de l'argent métallique.

Cette réduction est le résultat le plus frappant qu'on observe après l'administration des divers sels d'argent. Elle s'effectue dans les parties du corps soumises à la lumière et aussi dans les parties profondes, car les matières organiques ont des propriétés réductrices ».

La coloration noire est due à un dépôt de métal dans le

derme même ou, mienx, dans la partie des capillaires des réseaux cutanés superficiels.

Les premiers symptômes de l'argyrie se produisent en certains points de prédilection, à savoir : sur le liséré gingival ou sur la dernière phalange des doigts. Les gencives prennent une teinte violacée. Plus tard, le visage tout entier se colore, ainsi que plusieurs régions de la peau recouvertes constamment par les vêtements (Robert).

La coloration noire se produit également sur les organes internes, on a signalé de l'albuminerie (Liouville).

La teinte ardoisée de l'argyrisme ne pourrait guère être confondue qu'avec les mélanoses arsenicales ou addisonniennes. Mais elle ne débute pas aux mêmes régions ; en outre, elle est en teintes plates, elle finit graduellement et jamais il n'y a de taches surajoutées.

Il n'y a pas de traitement à lui opposer, elle est indélébile ne disparaît pas par des lavages, même avec l'acide nitrique et le cyanure de potassium comme cela a lieu pour les corps souillés par application directe de nitrate d'argent. L'application d'un vésicatoire ne modifie pas sa teinte.

OBSERVATIONS

Nous publions *in extenso* en outre de nos deux observations personnelles trois observations d'un intérêt primordial. Pour les autres, nous donnons à la suite leurs titres et l'indication bibliographique. Les passages concernant notre sujet ont été reproduits ou résumés dans le courant de ce travail.

OBSERVATION 1. — *Arsenicisme chronique.* — *Pigmentation tachetée.* — *Gastro-entérite.* — *Pseudo-tabes* par M. ALBERT MATHIEU.

M. X..., âgé de cinquante et un an, prend depuis plus de vingt ans de l'arséniate de soude, à dose élevée dans le but de s'éclaircir la voix, et de se donner des forces. Généralement il se sert d'une solution à 1/300^e dont il prépare un demi-litre d'un coup. Cette dose dure habituellement environ un mois, ce qui fait de 3 à 4 centigr. d'arséniate de soude par jour, quelquefois même davantage.

M. X..., qui est très nerveux, très sujet à la dépression neurasthénique, déclare ne pouvoir se passer de son excitant habituel ; lorsqu'il a à supporter des fatigues plus grandes, il en augmente la ration. En 1883, au cours d'un voyage particulièrement pénible en Algérie, il força la dose, et fut pris d'accidents aigus d'intoxication arsenicale, caractérisés surtout par des phénomènes de gastro-entérite intense, avec diar-

rhée profuse. Cette poussée dura trois ou quatre mois; c'est à ce moment que se serait montrée la pigmentation cutanée qui depuis, est allée en augmentant :

Cette pigmentation, voici en quoi elle consiste actuellement.

La peau présente une coloration nettement bronzée sur les points où elle est le plus marquée, fauve ou ardoisée sur ceux où elle est moins accentuée. Sur ce fond pigmenté se détachent, comme projetées des taches lenticulaires très claires, les unes complètement blanches, les autres ardoisées ou bistrées. Elles sont disséminées sans ordre à la surface de la peau, comme des confetti lancés à pleines mains. Ces taches pâles, même les plus claires, n'ont, nulle part, ni la coloration d'un blanc éclatant, ni la limite linéaire des taches de vitiligo. A leur pourtour, la pigmentation n'est pas plus marquée, comme cela se voit dans le vitiligo, dans lequel il semble que la matière colorante de la peau, chassée des taches blanches, se soit accumulée à leur périphérie.

Toutes ces taches sont inégalement arrondies; elles ont les dimensions d'un pois ou d'une lentille.

Cette variété de teintes entremêlées, donne à l'ensemble de la peau un aspect moucheté, léopardé, finement pommelé.

Voici maintenant la distribution de cette pigmentation : la face est indemne, on n'y trouve que des grains d'acné disséminés, il y en a du reste de semblables sur le tronc, surtout au niveau de la partie supérieure du thorax. La pigmentation commence sur le cou, atteint son maximum d'intensité sur le tronc, sur le dos et sur le ventre; elle est très accentuée vers les aines. Sur le dos on voit se dessiner nettement, plus foncé que les régions voisines, l'emplacement ancien d'un vésicatoire. La coloration de la peau pâlit à l'origine des membres,

et va en s'atténuant par teintes dégradées jusqu'aux extrémités où elle disparaît.

De loin, ces taches pigmentées donnent assez bien l'idée d'un relief, mais ce n'est là qu'une apparence, et il est facile de se convaincre que la peau est absolument lisse, sans épaissement, sans saillie, sans desquamation.

Il n'y a pas de taches pigmentées sur la muqueuse buccale.

A la face palmaire des mains, il y a un degré marqué d'hyperkératose. Cette hyperkératose est beaucoup moins marquée aux pieds où elle ne se rencontre qu'à la partie moyenne de la plante.

Les ongles des doigts et des orteils, présentent des troubles trophiques très évidents ; ils sont inégaux, irréguliers, déformés et cannelés.

Ce ne sont pas, du reste, les seuls troubles trophiques que l'on observe. Les masses musculaires des jambes sont évidemment amaigries, atrophiées ; les orteils, surtout au pied droit, sont recourbés en crochet, en griffe.

Il y aurait eu, à un moment donné, des troubles de la motilité assez accentués pour qu'on ait posé le diagnostic de tabès : il s'agissait sans doute d'un pseudo-tabès périphérique.

Le malade avait des élancements dans les jambes, il ne pouvait se tenir debout qu'avec une grande difficulté, il avait de l'anesthésie des membres inférieurs au-dessous du genou. Actuellement, on constate encore l'absence du réflexe rotulien des deux côtés.

Il y a un certain degré d'incertitude de la marche, les yeux fermés ; mais les pupilles réagissent bien à la lumière, il n'y a pas actuellement d'autre trouble de la sensibilité qu'un peu d'hyperesthésie de la plante du pied droit. Il n'y a pas de rétrécissement du champ visuel, pas de trouble de la miction.

Tout cela peut s'expliquer par de la névrite périphérique ;

le malade avait eu autrefois une impotence presque complète des membres inférieurs; il ne pouvait marcher qu'en s'appuyant sur des béquilles, la partie antérieure du pied, le talon antérieur portait seul sur le sol. Cela rappelle assez bien ce que l'on voit dans la névrite alcoolique avec atrophie des muscles antérieurs de la jambe.

L'alcool a-t-il pu jouer un certain rôle dans la production de ces pseudo-tabès?

Le malade qui paraît très sincère et désireux de donner des renseignements exacts, prétend avoir toujours été sobre. Seulement, en 1891, il a manipulé beaucoup d'alcool dans le but de faire des parfums pour le commerce, et il est possible qu'il y ait eu, de ce chef, intoxication éthylique par voie respiratoire.

Il est à remarquer, toutefois, que le diagnostic de tabès avait été porté quatre ans auparavant, en 1886.

Les accidents qui s'étaient montré du côté de l'estomac avaient peut-être été pris pour des crises tabétiques. Ils ne se sont jamais reproduits avec l'intensité qu'ils ont eue au début; mais il a toujours persisté un certain degré de dyspepsie atonique d'allures, du reste, actuellement très banales.

En résumé, ce malade est depuis vingt ans soumis, d'une façon à peu près ininterrompue, à une intoxication chronique par l'arséniate de soude.

Il a présenté successivement des phénomènes de gastro-entérite très aigus au début, atténués depuis, de la dépression générale, une pigmentation exagérée de la peau avec petites taches blanches disséminées et de l'hyperkératose des pieds et des mains, palmaire beaucoup plus que plantaire, et du pseudo-tabès par névrites périphériques.

OBSERVATION II. — *Eruption érythémato-pigmentée fixe due à l'antipyrine*, par le docteur L. BROCC.

En 1891, nous fûmes consultés par une jeune femme de 25 ans environ, qui présentait d'une manière régulière, au moment de ses règles, une éruption assez singulière. Elle consistait en une plaque ovalaire à grand axe transversal de 3 centimètres environ, à petit axe vertical de 2 centimètres, à bords assez nettement effacés d'un rouge un peu bistre, ne s'effaçant qu'incomplètement par la pression, au niveau de laquelle le derme était manifestement épaissi, l'infiltration assez accentuée au centre allait en diminuant graduellement vers les bords ; elle était le siège de sensations de cuisson assez vives. Au bout de quelques jours, au dire de la malade, la teinte rouge de la plaque palissait, l'infiltration diminuait ; mais il persistait toujours une certaine coloration bistre ; puis, à l'approche des règles suivantes, la plaque reprenait toute son intensité. Cette plaque était située à la partie antérieure du poignet gauche, la malade en présentait de plus une autre, analogue, quoique plus petite et ayant la même évolution que la première, à la partie latérale gauche du cou.

Nous avouons que ces caractères si spéciaux de fixité de ces deux lésions, nous mirent dans un assez grand embarras. Nous ne connaissions pas d'érythème aussi fixe que celui-là, soumis à des récides aussi nettement périodiques, affectant d'une manière aussi précise, toujours les mêmes localisations, et se caractérisant par aussi peu d'éléments éruptifs. Nous portâmes le diagnostic d'érythème polymorphe, pour dire quelque chose, et nous fîmes une prescription des plus minutieuses, mais hélas des plus inutiles.

L'éruption continua, en effet, à se reproduire avec la même

régularité, et sembla même augmenter peu à peu d'intensité, en ce sens que les plaques étaient peut-être un peu plus rouges et plus infiltrées.

Ce qui contribua encore à éveiller notre curiosité, c'est que, peu après avoir vu cette première malade, nous fûmes consulté par une jeune fille, qui voyait de temps en temps se produire une lésion analogue aux précédentes, à la face dorsale de la main droite ; cette plaque érythémateuse laissait après elle une pigmentation brunâtre, qui ne disparaissait jamais complètement dans l'intervalle des poussées, et c'était surtout pour cette marque brune, que cette personne venait réclamer nos soins.

Nous étions donc à chercher ce que pouvaient être ces érythèmes bizarres, lorsque notre première malade revint nous voir pour une nouvelle poussée, survenue, celle-là, dans l'intervalle des règles. Elle était complètement démoralisée. C'était tellement extraordinaire que nous nous livrâmes ce jour-là à une enquête des plus sérieuses, et nous découvrîmes enfin que la veille du jour où la poussée nouvelle avait eu lieu, la malade avait pris de l'antipyrine pour une migraine. Ce fut pour nous un trait de lumière, nous apprîmes, effectivement, qu'aux approches de ses règles, elle prenait toujours de l'antipyrine, pour calmer les douleurs intenses qu'elle éprouvait dans le bas-ventre, et que l'éruption survenait toujours, après qu'elle avait commencé à prendre ce médicament.

Aussi, depuis lors, nous n'avons pas hésité, en présence d'autres faits analogues, à les rattacher d'emblée, à l'antipyrine et l'enquête ultérieure nous a toujours donné raison.

Nous nous contenterons, pour le prouver, de citer les deux cas suivants :

En décembre 1893, nous fûmes consulté par une dame âgée d'une cinquantaine d'années, atteinte, depuis 6 mois environ,

d'une éruption cutanée constituée par des plaques peu nombreuses situées au bras gauche, à l'épaule gauche, à la région lombaire ; elles étaient ovalaires, assez bien limitées, d'un rouge bistre, surtout vers les bords, pigmentées au centre. La plus remarquable de beaucoup était celle de la région lombaire. Son grand diamètre transversal était d'environ 8 centimètres. Sa surface était un peu inégale et légèrement mamelonnée, sa teinte générale était d'un brun presque noirâtre, surtout marquée au centre, un peu plus claire vers les bords ; sur ce fond pigmenté se voyait une teinte érythémateuse d'un rouge assez vif, vers la périphérie. Les téguments étaient fort épais et infiltrés ; la pression n'était pas douloureuse, mais la plaque était aux périodes d'activité de la lésion, le siège de cuissons assez accentuées. L'affection évoluait par sortes de poussées irrégulières, pendant lesquelles les plaques se tuméfaient, devenaient rouges, cuisantes, parfois même l'épiderme se soulevait et il se formait des phytènes, puis, peu à peu, ces symptômes se dissipaient, et il restait des plaques bleuâtres qui desquamaient pendant un certain temps. Un médecin consulté avait parlé de sarcomes de la peau, ce qui avait fort effrayé la malade. Dès le premier coup d'œil, nous reconnûmes les lésions érythémato-pigmentées fixes de l'antipyrine, et nous demandâmes immédiatement à cette dame si elle avait employé ce médicament. Elle nous répondit que jamais elle n'en avait pris ; mais elle finit par nous avouer que, comme autre médicament, elle prenait assez fréquemment de l'anal-gésine. En rassemblant ses souvenirs, elle finit par établir d'une manière précise que les poussées érythémateuses qui se faisaient vers les plaques éruptives, coïncidaient avec l'administration de cette substance.

OBSERVATION III. — *Placards pigmentés indélébiles consécutifs à un érythème antipyriné récidivant sur place* par A. MOREL-LAVALLÉE. *Société de Dermatologie*. 19 avril 1895.

Mme X... , aujourd'hui âgée de 35 ans, eut, en 1885, une fièvre typhoïde pendant la convalescence de laquelle elle perdit brusquement son mari. Elle fit, à la suite, une maladie nerveuse indéterminée, pour laquelle on lui fit jusqu'à des frictions mercurielles sur le crâne, et qui, plus tard, nécessita l'ingestion pendant un an, d'un gramme d'antipyrine matin et soir. Puis tout se passa sans incident.

Quatre ans après, vers mai 1889, Mme X... , fut prise un soir d'une démangeaison subite et étrange siégeant au cou et à la ceinture ; rentrée chez elle, elle se déshabilla, et, constatant un placard ortié au cou, trois à la ceinture et un au ventre, elle crut avoir été piquée par un insecte. Au niveau de ces plaques rouges, elle sentait une démangeaison cuisante, diminuant au bout d'une demi-heure, pour reprendre par instants, sur toutes les plaques à la fois.

Mme X... , prise de migraine au moment d'aller au théâtre, avait, en se levant de table, ingéré un cachet d'antipyrine ; l'éruption s'était produite au spectacle même.

Elle fit des lotions vinaigrées, prit des bains et, quatre ou cinq jours après, elle ne sentait plus rien, mais il lui restait cinq taches rondes ou ovales, de couleur bistrée.

Un an après (mai 1890), nouvelle éruption très exactement limitée aux mêmes endroits et n'ayant duré que quelques jours. Mais, « les taches en sortirent plus larges, et accentuées comme coloration ».

De 1890 à 1893, deux autres poussés légères.

En 1893 nouvelle éruption ; celle-ci plus violente que les

premières, plus longue, plus douloureuse, se reproduisant aux mêmes placards, mais en *faisant surgir deux nouveaux* (un au cou, l'autre vers le grand trochanter droit) ; la peau, tuméfiée se souleva : au centre, elle se prit à jeter (vésiculation pseudo-eczémateuse) ; puis il se forma une nappe cohérente de croûtelles brunes ; en même temps la teinte du fond virait du rouge au violet et même au noir (Au cou je pus ainsi constater un jour, à cette période, l'un des placards figurant un ovale parfait à grand axe transversal, à fond grenu chagriné un peu saillant, dans l'aire duquel on eut dit avoir barbouillé la peau d'encre violette à l'aniline).

À ce moment l'épiderme était reformé. La coloration devait alors aller en s'atténuant du noir au violet puis au bistre, puis au jaune, en même temps que le placard était le siège d'une desquamation légère et continue, puis au bout de la troisième semaine, le processus aigu était terminé, tuméfaction et induration avaient disparu. Il ne restait plus que des plaques plus ou moins pigmentées, mais plus étendues et plus foncées qu'avant cette dernière crise, et cette fois il restait sept placards au lieu de cinq.

Voici l'état actuel de M^me X...

Depuis plus d'un an, elle est tranquille *parce qu'elle avait cru remarquer que l'antipyrine avait rappelé l'éruption la dernière fois*, et que depuis lors elle s'en était abstenue ; mais elle gémit d'avoir ces grands placards noirs, sales, dont cinq lui sont acquis depuis *cinq ans et demi*, date de la première éruption, les deux derniers n'étant apparus qu'à la dernière poussée (fin 1893). Le processus éruptif a été discret parce que les placards pigmentés ne sont qu'au nombre de sept. Leur disposition n'affecte aucune symétrie, mais tous sont concentrés aux points où les frottements et la pression s'exercent au maximum, à savoir : deux à la collerette du cou, trois sur la ligne de la cein-

ture, un à l'abdomen sous la pointe du corset, le dernier sur le grand trochanter droit, j'ignore pour quel motif.

Tous ces placards, d'une orbicularité parfaite, au moment des poussées érythémateuses et à bord très net, figurent aujourd'hui des ovales très nets, estompés en gris noir, terre de Sienne, jaune fauve, sur la peau ambiante, où la pigmentation disparaît en mourant à sa périphérie. Le grand axe de ces ovales est toujours transversal ; les plus étendus sont au niveau de la ceinture et dépassent de beaucoup ceux du cou, dont le grand diamètre est de deux à trois centimètres et demi.

La tache de la cuisse droite, l'une des plus récentes, est cependant oblongue verticalement ; sa couleur est fortement bistrée. Au reste, je ne m'étendrai que sur les deux taches du cou.

La postérieure, la plus considérable, représente un halo brunâtre, se perdant dans la pigmentation du cou. Au centre, la peau est de teinte normale. L'anneau brun offre par places, jusqu'à un centimètre de surface en largeur, autour du centre pâle. La peau étant plutôt brune à cet endroit, l'œil a à peu près l'impression de l'anneau arsenical révélé par l'appareil de Marshe, et que recevrait une porcelaine déjà ternie. Mais c'est la tache antéro-latérale du cou à gauche, l'une des deux dernières qui m'a le plus vivement frappé, parce que, étant plus irrégulière, plus floue, elle figure deux cocardes à halo périphérique sécantes, sur un point, si bien qu'on a l'aspect, à cet endroit, d'une syphilide pigmentaire effacée, ou mieux, d'une de ces pigmentations consécutives à certaines syphilides érythémato-papuleuses et sur lesquelles a, ces dernières années, insisté M. E. Besnier.

OBSERVATION IV. *Eruption bulleuse déterminée par l'antipyrine suivie de pigmentation.* — (Personnelle, en commun avec M. le docteur HENRI FOURNIER).

Madame H. V..., âgée de 51 ans, concierge depuis un an, après avoir été pendant trente ans femme de chambre, vient consulter le 1^{er} février 1893 pour une éruption de sang » (*sic*) qui s'est déjà renouvelée plusieurs fois, de préférence au moment de ses règles, et pour laquelle elle avait été « consulter » au commencement de l'année précédente à l'hôpital Saint-Louis où on avait fait le diagnostic « d'urticaire bulleux ». Elle souffrait à ce moment de vives démangeaisons et portait sur les avant-bras et sur les cuisses un assez grand nombre de cloques » (*sié*)

En 1892, elle consulte pour des boutons d'acné de la face et aussi pour des macules rondes, brunâtres, de la grosseur d'une pièce de cinquante centimes situées au siège de l'éruption qui avait déterminé sa visite à Saint-Louis. A ce moment, faute de temps on ne s'occupe que de l'acné.

De 1892 à 1893 la santé est bonne sauf quelques migraines au moment du retour des époques et contre lesquelles elle ne fait usage d'aucun médicament.

Le 1^{er} février au soir, sans troubles prémonitoires, sans cause appréciable, la malade est prise subitement en dinant de sensations atroces de démangeaisons et de cuisson autour des poignets, puis quelques instants après, un peu sur toute l'étendue de la surface cutanée. Elle a l'idée qu'on pratique sur elle des pincements, des tiraillements avec des instruments chauds, et en un assez grand nombre de points elle a le sentiment de véritables brûlures.

Le lendemain 2 février, ces phénomènes se sont encore

exagérés et dans l'après-midi se montre en même temps qu'une assez forte poussée fébrile (38° 8) une éruption polymorphe caractérisée par de larges papules aux avant-bras et quelques bulles sur le tronc et les membres.

Traitement : potion bromurée pour combattre l'état d'énervement où se trouva la malade, un cachet de quinine de 0 gr. 50 à cause de l'état fébrile, et une pommade à l'oxyde de zinc additionnée de menthol et de cocaïne.

Le surlendemain, 3 février, l'éruption s'est singulièrement étendue. Elle a gagné le cou, la face, les paupières (surtout vers l'angle interne) et a beaucoup augmenté aux avant-bras et aux aînes. Elle est constituée par de larges placards érythémateux, d'un rose vif, faisant saillie à la surface des téguments extrêmement prurigineux, variant en dimension de l'étendue d'une grosse lentille à celle d'une pièce de cinq francs en argent. La plupart sont oblongs ou de forme ovale irrégulière.

Sur un grand nombre de ces placards on rencontre des bulles assez grosses, remplies de sérosité louche un peu rousâtre.

En général, il y a une bulle par placard saillant. Mais on en compte aussi aux aînes, les lésions sont très confluentes. Les bulles sont de moyen volume et assez tendues.

Au cou surtout à droite, il y a quelques bulles très grosses. L'une d'elles, située exactement au niveau du point central du corps du muscle sterno-cléido mastoïdien est énorme et pend, flasque ainsi qu'un sac à moitié vide. Autour de plusieurs des bulles, on constate très marqué un cercle rouge pourpre.

La souffrance causée par le prurit est encore très intense et la malade est dans un état d'énervement indicible. La fièvre est de 38° 8, la langue est modérément sale, mais l'haleine est très fétide. A la voûte osseuse du palais, du côté gauche,

grosse bulle unique dont la base a l'étendue d'une pièce de 20 centimes. Cette bulle est entourée d'une auréole rougeâtre.

Même traitement, sulfate de quinine augmenté.

4 février. — Phénomènes généraux amendés.

L'irritation locale a un peu diminué.

Les plus grosses bulles, piquées avec des aiguilles flambées sont en grande partie vidées; d'autres plus petites, ont commencé à se flétrir et à s'affaisser seules. Mais il en est survenu de nouvelles pendant la nuit moins fortes toutefois et groupées autour des premiers ilots malades, surtout au voisinage de ceux des cuisses.

Sur les membres aux cuisses surtout, l'aspect de l'éruption offre quelques caractères intéressants. Certains placards présentent une surface de teinte foncée parfois presque noirâtre, entourée d'une zone d'un blanc jaunâtre, un peu irrégulière, circonscrite elle-même par une troisième zone périphérique en forme de liseré rose de deux à trois millimètres de largeur. Ce liseré semble entourer le contour du placard d'une ligne sinueuse, tantôt très nettement accusée et bien colorée, [tantôt effacée par places et venant se fondre insensiblement avec la surface cutanée. Quelques placards donnent, avec l'affaissement complet de la bulle, l'impression vague de l'herpès iris de Bateman. Sur quelques autres l'aspect diffère un peu en raison de la multiplicité des soulèvements bulleux et la cocarde est moins nette. La pigmentation des taches est inégale aussi.

(On a pu constater dans la suite qu'après l'affaiblissement de la bulle, le liseré rose persistait, entourant une zone pigmentée au centre, décolorée dans la région comprise entre cette tache centrale et la bordure).

La bulle de la voûte palatine a crevé, et la malade se plaint des douleurs qu'elle ressent à ce niveau,

L'état général est meilleur. La patiente a un peu dormi.

Traitement. Lavage des yeux avec une infusion de sureau. Les bulles sont incisées. Onctions sur tout le tégument, avec un liniment oléo-calcaire phéniqué au centième.

6 février. Le cou, la face ne présentent pas de nouvelles bulles. Il s'en fait une nouvelle poussée sur les cuisses, mais elles sont beaucoup plus petites.

La partie centrale des bulles affaissées prend une teinte de plus en plus foncée. Le liseré rouge persiste très net.

Plus de bulles nouvelles à partir du 8 février. Au niveau des lésions étendues, au cou surtout, desquamation par lamelles humides ; squames sèches au niveau des petites bulles.

7 mars. Pigmentation très accentuée au niveau des anciennes bulles. La peau présente des marbrures et des nuances de coloration variable.

Depuis 1893, le malade a été revu à diverses reprises. Aucun incident n'est survenu.

Le 17 juillet 1896. Elle est prise de démangeaisons atroces, avec cuisson, sur tout le corps, et en particulier, aux avant-bras. Questionnée, elle assura n'avoir fait aucun écart de régime.

Le lendemain 13, les démangeaisons ont augmenté, la malade se plaint de douleurs intolérables.

Le 14, éruption de bulles aux poignets, aux avant-bras, aux cuisses, au ventre et à la face.

Le 15, autres bulles avec un peu de diminution dans les démangeaisons.

Le 16, affaissement des premières bulles, diminution du prurit, sauf aux jarrets, où il se fait une nouvelle éruption bulleuse.

De ci, de là, larges placards rougeâtres surélevés au-dessus de la peau de 2 à 3 millimètres et sur certains desquels les bulles sont affaissées.

Cà et là, parmi les éléments éruptifs de nouvelle formation, on peut voir de larges taches pigmentées, vestiges des éruption antérieures.

En présence de ces faits, on demande à la malade si elle n'a fait usage d'aucun médicament. Elle dit avoir eu le 11, c'est-à-dire cinq jours auparavant, « sa migraine » et avoir pris aussitôt « un demi-paquet d'antipyrine ».

Mme H..., dit alors que, lors de sa grande éruption (celle décrite plus haut) elle se souvenait très bien d'avoir pris un grand paquet d'antipyrine à l'approche de ses règles, et, remontant dans ses souvenirs, elle put se rappeler qu'elle avait toujours eu quelque chose « à la peau » chaque fois qu'elle prenait de l'antipyrine.

La malade est d'une grande nervosité, sa peau est le siège d'une sensibilité exagérée.

Autour des poignets, sur les mains, il y a de nombreuses petites taches, provenant d'éruptions antérieures à la « grande attaque ».

La peau présente un mélange bizarre de macules provenant de poussées d'âge très différent. Quelques-unes, celles de l'éruption actuelle, toutes récentes, tranchent par leur blancheur spéciale, vitiligneuse, sur la peau hariolée, au milieu d'autres plaques, au contraire pigmentées comme les premières.

Nous avons revu la malade en janvier dernier. La pigmentation est restée telle qu'elle était il y a un an. A la face on voit des macules brunâtres autour des paupières, près de l'angle de l'œil. Sur les membres les cercles persistent, quelques-uns sont nettement décolorés au centre, avec un contour plus ou moins régulier, dont nous ne saurions mieux comparer la couleur qu'à celle de la nêfle bien blette,

OBSERVATION V. — *Coloration par le nitrate d'argent*
(personnelle).

M. X..., a joui jusqu'à ce moment d'une bonne santé. En 1886, il est atteint de bronchite et de phénomènes gastriques douloureux. A la suite, diarrhée chronique rebelle aux différents traitements habituels. On lui ordonne pour cette diarrhée de prendre par jour quatre pilules contenant chacune 0 gr. 02 de nitrate d'argent, il continue cette médication pendant 18 mois — six mois après le début de ce traitement on s'aperçoit que la peau de son visage s'assombrit — on n'établit du reste aucun rapport entre ce changement de coloration et la médication qui est continuée encore pendant un an. — Le malade a vu disparaître les phénomènes gastro-intestinaux et a toujours continué depuis son travail. — La coloration du visage a toujours persisté depuis, augmentant avec les contrariétés et les fatigues ou légères indispositions que subit le malade.

La coloration s'étend sur tout le visage, elle est limitée en haut par une ligne festonnée en rapport avec la coiffure ; elle atteint le cou et va en diminuant au niveau de la poitrine. Le teint est nettement plombé, grisâtre, la peau est brillante sans desquamation, la coloration est plus intense au niveau du front ; elle forme autour des yeux, sur les paupières surtout, une sorte d'auréole plus foncée. Les mains sont intactes, le reste de la surface du corps a une teinte normale. La santé générale est bonne, l'urine examinée à différentes reprises n'a jamais contenu de sucre.

OBSERVATION VI. — *Dermatite-arsenicale avec cicatrices pigmentées* par RASH (de Copenhague). *Annales de Derm. et de Syph.* Tome IV, 1893.

OBSERVATION VII. — Pigmentation par arsenic, par H. SCHLESINGER. *Société des médecins de Vienne*, 23 octobre 1895.

OBSERVATION VIII. — *Mélanose arsenicale de la peau et des muqueuses* par Ch. AUDRY. *Ann. de Derm. et de Syph.* 1896. Page 1413.

OBSERVATION IX. — *Pigmentation de la peau dans l'arsenicisme*, par le Dr RICHARDIÈRE. *Société médicale des hôp.* 27 avril 1894.

OBSERVATION X. — *Eruption érythémato-pigmentée due à l'antipyrine*, par M. le Dr DUCASTEL. *Société de Dermatologie*, 1894.

OBSERVATION XI. — *Eruption érythémato-pigmentée due à l'antipyrine*, par A. GUILLIoud. In thèse GUILLIoud. Paris, 1895.

OBSERVATION XII. — *Bromisme cutané avec pigmentation consécutive*, par le Dr JACQUET. *Ann. de Derm. et de Syph.* 1886, p. 737.

CONCLUSIONS

De nos recherches et de cet exposé, il résulte :

La mélanose arsenicale est indépendante de toutes les autres manifestations de l'arsenicisme ; elle est presque toujours *primitive*.

Elle peut être généralisée ou localisée dans certaines régions de prédilection, régions naturellement pigmentées, régions soumises à des frottements.

Sa marche est indépendante de celle des maladies de peau qui peuvent coexister.

Quelquefois, à la suite de lésions arsenicales gangréneuses il y a des cicatrices noirâtres : *pigmentations secondaires*.

Chez les femmes enceintes, chez les malades atteints d'affections pouvant donner de la mélanodermie, l'arsenic peut provoquer l'apparition de cette mélanodermie et la rendre plus intense.

L'antipyrine donne lieu à des pigmentations de deux sortes :

1° Celles qui succèdent aux éruptions papulo-vésiculeuses sont presque primitives ; la papule à peine formée a déjà la teinte qui subsistera par la suite.

Elles présentent trois caractères principaux :

- a) Les éléments sont en petit nombre ;
- b) Ils n'ont pas de localisation spéciale ;
- c) Les récidives se produisent *in situ* et, à chaque récive, l'intensité de la pigmentation augmente.

2° Celles qui succèdent aux éruptions bulleuses.

Elles ont la simple valeur de cicatrices pigmentées ; leurs éléments sont nombreux, comme les bulles ; les récidives ont lieu sans aucune règle.

Le bromure de potassium donne, mais rarement, de la mélanose primitive : plus souvent des lésions gangréneuses laissant des cicatrices noirâtres.

Il y a intérêt à diagnostiquer au plus tôt la véritable nature des troubles de la pigmentation, car plus la médication causale est continuée, plus la pigmentation a de tendance à devenir indélébile.

Le diagnostic différentiel est à faire :

Pour les mélanoses arsenicale et bromurée avec les mélanoses addisonnienne, des phthiriasiques, du diabète bronzé.

Pour la pigmentation par l'antipyrine avec les cicatrices pigmentées de la maladie de Dühring, de certains pemphigus, des syphilides papuleuses et bulleuses, de l'ecthyma, avec les taches de lèpre au début, avec les syphilides pigmentaires.

Le traitement n'existe pas.

La cessation du médicament constitue l'indication primordiale.

On pourra employer comme adjuvants les bains, massages et frictions.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- AUDRY. Melanodermie arsenicale. *Ann. dermat. et syph.*, 1896, p. 1413.
- BALLIN. Antipyrine. *Lyon Médical*. Novembre 1895.
- BARTHÉLEMY. *Epidémie d'Hyères*. Thèse de Montpellier, 1889.
- BOUDOU. *De la mélanodermie phtiriasique*. Thèse de Paris, 1894.
- BROCQ. Eruption érythémato-pigmentée fixe, due à l'antipyrine, *Ann. dermat. et syph.*, 1894, p. 308.
- BROCQ et JACQUET. *Précis de dermatologie*.
- BROUARDEL. *De l'arsenicisme*. Thèse de Paris, 1897.
- CARAVIAS. *Antipyrine*. Thèse de Paris, 1887.
- CASPARY. Exanthème pigmenté par l'antipyrine. *Arch. für Derm. und syph.*, 1894, p. 11.
- CHAUMONT. *Bromisme cutané*. Thèse de Paris, 1892.
- COFFIN. Dermatoses arsenicales. *Journal des mal. cut. et syph.* novembre 1896.
- CROECKER. Générale pigmentation from. arsenic. *Brit. Journal of dermatologie*. Février 1896, p. 43.
- DANLOS. Mélanodermie parasitaire avec plaques pigmentées sur la muqueuse buccale. *Ann. dermat. et syph.* Novembre 1897, p. 1284.
- DEVERGIE. *Traité des maladies de la peau*. 1857.
- DICTIONNAIRE ENCYCLOPÉDIQUE. Articles : Arsenic. Argent. Acro-dynie.
- DÜHRING. *Traité des maladies de la peau*. Paris, 1883.

- ECHVERRIA GONZALÈS. Du bromure dans l'épilepsie. *Philadelphia. Medical Times*. 30 novembre 1872.
- S. EHLMANN. Du pigment normal. *Vierteljahreschrift für Derm. u. Syph.*, 1887.
- FEULARD. Bromisme cutané avec pigmentation consécutive. *Ann. de Derm. et Syph.*, 1891, p. 334.
- FORSTER. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1890, n° 50.
- FORSTER. *Berliner Klinische Wochenschrift*. p. 262, 1892.
- H. FOURNIER. Dermatitis bulleuses par l'antipyrine. *Journal des Mal. Cutanées et Syph.*, 1893 Janvier.
- H. FOURNIER. Eruptions par l'antipyrine. *Journal des mal. Cut. et Syph.*, Septembre 1892.
- GASTOU ET GAUCHER. Pigmentation par Maladie de Dübring. *Soc. de Derm.* 12 novembre 1896.
- GUÉRARD (Léon). *Eruptions médicamenteuses pathogénétiques*. Thèse de Paris, 1862.
- GUILLIOT. *Eruptions par l'antipyrine*. Thèse de Paris, 1893.
- HAFFTER. Pigmentation der Haut nach Arsens Gebrauch. *Correspondenzbl. für Schweizer Aerzte*. 1889.
- HENFS. Arsenicale mélanose *Correspondenz bl. für Schweizer Aerzte*. 13 mai 1894.
- HIRCHGASSER. *Vierteljahreschrift Gerichte u. öffent. Medicin*. 1868.
- HUTCHINSON. Arsenic as a drug. *Brit. med. Journal* 1891.
- JACQUET. Bromisme cutané. *Ann. de Derm. et syph.* 1886 p 737.
- KOBER. Argirie et Siderose. *Arch. Derm. und syph.* 1893, p. 773.
- LÉPINE. Pigmentation cutanée par l'arsenic. *Semaine médicale*, 1893. p. 249.
- LESCZYNSKY. *New York medical Record*, 1889.
- LOLLIOT. Observations de Boucher. Thèse de Paris 1868.
- ST. MACKENSIE. *Brit. Journal of. Derm.* Avril 1896, p. 317.

- MANSSUROW. Sur une modification amenée aux ongles par l'arsenic. *Mémoires de Dermatologie*. Moscou, 1887.
- MATHIEU ALBERT. Arsenicisme chronique *Soc. méd. des hôp.* 30 mars 1894,
- J. MÉNEAU (de la Bourboule). Les dermatoses arsenicales. *Ann. de Derm et de Syph.* 1897
- JULIANO MOREIRA. *Brit. Journal of Derm.* Décembre 1895. p. 378.
- MOREL-LAVALLÉE. Placards pigmentés par l'antipyrine. *Ann. de Derm. et de Syph.* 1895, p. 325.
- MOURIER. *Effets physiologiques et thérapeutiques des sels d'argent*. Thèse de Paris 1871.
- MOUTARD-MARTIN. Pigmentation bleue chez un morphinomane. *Soc. de Derm.*, 28 mai 1897.
- H. MULLER. Arsenicale Melanose. *Arch. für Derm. und Syph.* 1893, p. 165.
- H. MULLER. Exanthème par l'antipyrine, *Thérapeut. Monatshefte*, 1894, n° 11.
- NIBELLÉ. *Giornale Italiano delle Maladie veneree*, 1897. fasc. 5 et 6.
- NIELSEN. *Monatshefte für practische Derm.* 1^{er} février 1891.
- POVER. *Rep. Méd. offic. local govern. Board.* London 1879, p. 31.
- PRINCE A. MOROW. *Journal of cutaneous and venereal diseases*, n° 9, septembre 1896.
- RASH. Dermatoses arsenicales. *Ann. de Derm. et Syph.* Tome IV, 1893.
- RAYMOND. *Urticaire pigmentaire*. Thèse de Paris 1888.
- RICHARDIÈRE. Mélanose arsenicale. *Soc Méd. des hôp.* 17 avril. 1894.
- SAALFELD. *Ann. de Derm. et Syph.* 1895, p. 812.
- SCHLESINGER. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1895, p. 779.
- SMETANA. *Semaine Médicale.* 26 mai 1897.

THIBIERGE. Pigmentation de la muqueuse dans la mélanoder-
mie phtiriasique. *Soc. Méd. des hôp.* 18 décembre 1891.

VIDAL (d'Hyères). *Vins arseniés.* Rapport à l'Académie de Mé-
decine. 17 juillet 1888.

VOISIN (Auguste). *Société Medico-psychologique* 25 juillet 1870.

VULPIAN. *Etude sur la Mélanose.* Thèse de Paris 1897.

WYSS. Ueber Arsen. Melanose. *Correspondanzbl. für Schweizer*
Aerzte. 1^{er} août 1896.

Vu :

Le Président de la thèse,

HUTINEL.

Vu :

Le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	5
-------------------	---

CHAPITRE PREMIER.

L'arsenic.....	9
Historique	9
Etiologie.....	11
Description	16
Evolution.....	29
Anatomie pathologique.....	31
Traitement.....	33

CHAPITRE II

L'antypirine	35
Historique	35
Etiologie.....	36
Description	37
Evolution.....	44
Pathogénie.....	46
Traitement.....	47

CHAPITRE III

Le bromure de potassium.....	49
Pigmentations primitives.....	49
Pigmentations secondaires.....	50
Traitement.....	52

CHAPITRE IV

Diagnostic.....	53
Des pigmentations diffuses avec.	
Acanthosis nigricans	54
Pellagre	55

Acrodynie	55
Goitre exophtalmique.....	56
Diabète bronzé.....	57
Paludisme	57
Chloasma des femmes enceintes.....	58
Mélanodermie parasitaire.....	59
Mélanodermie des morphinomanes	60
Maladie d'Addison.....	61
Mélanose des tuberculeux cachectiques.....	63
Taches pigmentaire	
1 ^o Succédant à des lésions bulleuses	
leur diagnostic avec.	
Erythème polymorphe... ..	64
Ecthyma	65
Pemphigus bulleux.	65
Maladie de Dühring.....	66
Urticaire bulleux.....	67
2 ^o Succédant à des lésions papulo-vésiculeuses.	
leur diagnostic avec.	
Noëvi pigmentaire.....	68
Pityriasis versicolor.....	69
Zona.....	69
Urticaire pigmentaire.....	69
Lèpre au début.....	70
Syphilides	71
APPENDICE	
Les sels d'argent.....	73
Observations.....	77
Conclusions.....	95
Index bibliographique.....	97

